T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEYİN SİSİ İLE KRONİK HASTALIK GÖRÜLME SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erkin CEMEK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEYİN SİSİ İLE KRONİK HASTALIK GÖRÜLME SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erkin CEMEK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU

ESKİŞEHİR

2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Beyin Sisi ile Kronik Hastalık Görülme Sıklığının Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 16.01.2024 tarihinde 11 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Erkin CEMEK'e ait "Beyin Sisi ile Kronik Hastalık Görülme Sıklığının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……..

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Uğur BİLGE Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği Uzmanlığı eğitimim boyunca emeğini ve zamanını benden esirgemeyip desteğini her zaman arkamda hissettiğim, akademik bilgi ve tecrübeleriyle daima bana yol gösteren ve ben de dahil tüm asistanları anlayış ve hoşgörüyle karşılayan değerli hocalarım Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU' na, Prof. Dr. Uğur BİLGE' ye ve tez danışmanım Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU' na, hayatımın her aşamasında yanımda olan, büyük emek ve sevgiyle beni bugünlere getiren ailem; Semra CEMEK'e babam Hüseyin CEMEK'e ve aramızdaki mesafelere rağmen hep bana destek vermiş olan değerli kardeşim Ezgi CEMEK'e; tez hazırladığım süre boyunca yardımını hiç esirgemeyen çok değerli Osman Semih DİKBAŞ'a; bana her an ve her durumda yardımcı olduğu için Sayın Mirati MADAK'a ve asistanlığım süresince bana hep destek olan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm kıymetli çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Cemek E. Beyin Sisi ile Kronik Hastalık Görülme Sıklığının Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024 Beyin sisi ya da beyin bulanıklığı, bir tanı olmamasına ve bu durumun ölçülebilir bir metodu bulunmamasına rağmen hastaların algılanan semptomlarının toplanması bilim camiasında büyük ilgi görmüştür. Bulanıklık yaşanılan anlar, odaklanma ve mental keskinlikte azalma, düşünmede ve çoklu görev yapabilmede zorlanma, konsantrasyon ve konuşma güçlüğü gibi durumlarla karşımıza çıkan bu durumun fizyolojisini açıklayan birçok tetikleyici etken ve tedavisi için birçok yöntem bulunmaktadır. Beyin sisinin birçok kronik hastalıkla bağlantısı var gibi görünmektedir; ancak SARS-CoV 2 salgınından sonra daha çok görülmeye başlanmış ve hakkında çalışmalar, araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda, sık görülen veya her an karşımıza çıkabilecek olan kronik hastalıklar ile beyin sisinin birlikteliğini araştırmayı amaçladık. Kesitsel-tanımlayıcı şekilde gerçekleştirilen çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran 422 hasta üzerinde yapıldı. Katılımcılara sosyodemografik bilgileri ve beyin sisi bulgularını sorgulayan sorulardan oluşan anket formu uygulandı. Araştırmanın sonucunda bireylerin beyin sisi ölçeği toplam puanı 68,1±22,1 ortalama değerinde bulundu. Alt boyutlarının skorları incelendiğinde bilişsel semptomlar 37,3±13,1; fiziksel semptomlar 19,4±7,0; psikolojik semptomlar ise 11,3±4,5 olarak bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlara göre beyin sisi ile kronik hastalıkların çok sık birliktelik göstermediğini bulduk; ancak bir takım hastalıklarla daha sık görüldüğünü söylemek mümkün. Hangi kronik hastalıklarla daha sık ve kesin bir birliktelik gösterdiğini anlayabilmek için yapılacak yeni araştırmalara ve geniş örneklem kümelerine ihtiyaç var gibi görünmektedir. Beyin sisi geri dönüştürülebilir bir durumdur. Hastaların mevcut hastalıklarının tedavisi yeterli yapılabilirse, düzenli bir şekilde takip edilirse uygun tanı ve tedavi ile beyin sisi bulguları düzeltilebilir. Yeterli tedavi verilmez ve mevcut patolojiler ilerlerse veya oluşacak nöroinflamasyonun önüne geçilemezse kalıcı hasarlar meydana gelebilir. Bu yüzden kronik hastalığı olan bireyler rutin kontrollerini aksatmamalı, takip ve tedavilerini düzenli bir şekilde yaptırmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: beyin sisi, inflamasyon, kognitif fonksiyon, kronik hastalık

ABSTRACT

Cemek, E. Evaluation of the Frequency of Chronic Disease with Brain Fog, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, 2024. Although brain fog is not a diagnosis and there is no method to measure the condition, the collection of patients' perceived symptoms has attracted great interest in the scientific community. There are many triggering factors that explain the physiology of this condition, which manifests itself with moments of blurring, decreased focus and mental acuity, difficulty in thinking and multitasking, and difficulty in concentration and speaking, and there are many methods for its treatment. Brain fog seems to be linked to many chronic diseases; however, after the SARS-CoV 2 outbreak, more extensive studies and research began to be conducted on it. In our study, we aimed to investigate the association between brain fog and chronic diseases that are common or can occur at any time. The cross-sectional, descriptive study was conducted on 422 patients who applied to the Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Family Medicine outpatient clinic. Participants were administered a questionnaire consisting of questions regarding sociodemographic information and brain fog findings. As a result of the research, the total brain fog scale score of the individuals was found to be 68,1±22,1 on average. When the scores of the sub-dimensions were examined, cognitive symptoms were found to be 37,3±13,1; physical symptoms were found to be 19,4±7,0; and psychological symptoms were found to be 11,3±4,5. According to our results, we found that brain fog does not occur very often with chronic diseases; however, it is possible to say that it is seen more frequently with some diseases. It seems that new researches and larger sample sets are needed to understand which chronic diseases it is more frequently and definitely associated with. Brain fog is a reversible condition. If the patients' current diseases are treated adequately and they are followed up regularly, brain fog symptoms can be corrected with appropriate diagnosis and treatment. If adequate treatment is not given and existing pathologies progress or if neuroinflammation cannot be prevented, permanent damage may occur. Therefore, individuals with chronic diseases should not neglect their routine check-ups and should have their follow-up and treatment done regularly.

Key Words: brain fog, inflammation, cognitive function, chronic disease

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI iii

TEŞEKKÜR iv

ÖZET v

ABSTRACT vi

İÇİNDEKİLER vii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix

TABLOLAR DİZİNİ x

1 GİRİŞ 1

2 GENEL BİLGİLER 3

2.1 COVID-19 ve Beyin Sisi 7

2.1.1 Patogenez 7

2.1.2 Risk Faktörleri 9

2.1.3 Seyir 9

2.2 Hipotiroidi ve Beyin Sisi 10

2.2.1 Hipotiroidizm 10

2.2.2 Hipotiroidizmin Evreleri 11

2.2.3 Tedavide Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar 12

2.3 Diyabet ve Beyin Sisi 13

2.4 Hipertansiyon ve Beyin Sisi 14

2.5 Psikiyatrik Hastalıklar ve Beyin Sisi 15

2.6 Böbrek Hastalıkları ve Beyin Sisi 17

2.7 Romatoid Artrit ve Beyin Sisi 18

2.8 SLE ve Beyin Sisi 18

3 GEREÇ VE YÖNTEM 20

Sayfa

3.1 Çalışmanın Etik İzni ve Tipi 20

3.2 Çalışmanın Yeri ve Zamanı 20

3.3 Çalışma Evreni ve Örneklem Büyüklüğü 20

3.4 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri 20

3.5 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 20

3.6 Veri Toplama Araçları 20

3.7 İstatistiksel Analiz 21

4 BULGULAR 22

4.1 Tanımlayıcı Bulgular 22

4.1.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri 22

4.1.2 Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özellikleri 23

4.1.3 Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı 25

4.2 Analitik Bulgular 27

4.2.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri 27

4.2.2 Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özellikleri 29

4.2.3 Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı 33

5 TARTIŞMA 38

6 SONUÇ VE ÖNERİLER 44

KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CCL	C-C motifli kemokin
COVID-19	Koronavirüsü hastalığı
CRP	C- Reaktif Protein
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
ESR	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
HIAA	Hidroksiindolasetik Asit
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
LT4	Levotiroksin
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein
ME/CFS	Miyaljik Ensefalomiyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu
NPSLE	Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
POTS	Postüral Ortastatik Taşikardi Sendromu
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
SLE	Sistemik lupus eritematozus
T3	Triiyodotironin
TIA	Geçici İskemik Atak
TNF	Tümör nekroz faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu
µG-MCG	Mikrogram

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

4.1. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı 22
4.2. Katılımcıların Medeni Duruma Göre Dağılımı 22
4.3. Katılımcıların Öğrenim Durumuna Göre Dağılımı 23
4.4. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumuna Göre Dağılımı 23
4.5. Katılımcıların Alkol Tüketme Alışkanlığına Göre Dağılımı 23
4.6. Katılımcıların Bilinen Kronik Hastalık Durumuna Göre Dağılımı 24
4.7. Katılımcıların Düzenli İlaç Kullanım Durumuna Göre Dağılımı 24
4.8. Katılımcıların COVID Geçirme Durumuna Göre Dağılımı 24
4.9. Katılımcıların COVID'e Yönelik Aşı Olma Durumuna Göre Dağılımı 25
4.10. Katılımcıların Daha Önce Psikiyatrik Destek Alma Durumuna Göre Dağılımı 25
4.11: Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı 25
4.12. Katılımcıların Beyin Sisi Ölçeğinde Yer Alan Önermelere Verdikleri Yanıtların Dağılımı 26
4.13. Katılımcıların Beyin Sisi Ölçeği ve Alt Boyutlarından Aldıkları Puanların Dağılımı 27
4.14. Katılımcıların Cinsiyet Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 27
4.15. Yaş ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 28
4.16. Katılımcıların Medeni Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 28
4.17. Katılımcıların Öğrenim Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 29
4.18. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puan Skorları 29
4.19. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 30
4.20. Katılımcıların Alkol Tüketme Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 30
4.21. Katılımcıların Bilinen Kronik Hastalık Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 31

4.22. Katılımcıların Düzenli İlaç Kullanım Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 31

4.23. Katılımcıların COVID Geçirme Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 32

4.24. Katılımcıların COVID'e Yönelik Aşı Olma Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 32

4.25. Katılımcıların Daha Önce Psikiyatrik Destek Alma Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 33

4.26. Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özelliklerine Göre Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı ve Alt Boyutlarının Skorları 33

4.27. Hipertansiyon ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 34

4.28. Tiroid ile İlişkili Hastalıklar ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 34

4.29. HT dışı kardiyovasküler ve Solunum Yolu Hastalıkları ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 35

4.30. Diyabet ve/veya Hiperlipidemi ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 35

4.31. Böbrek ve/veya Gastrointestinal Hastalıklar ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 36

4.32. Diğer Hastalıklar ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki 36

4.33. Katılımcıların Mevcut Kronik Hastalıklarına Göre Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı ve Alt Boyutlarının Skorları 36

4.34. Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanını Etkileyen Faktörleri Değerlendiren Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Modeli 37

1 GİRİŞ

Beyin sisi ya da beyin bulanıklığı; bilişsel bozukluk, konsantre olamama ve çoklu görev yapamama, kısa süreli ve uzun süreli hafıza kaybını içeren bir dizi semptomu bünyesinde barındırır. Beyin bulanıklığı etiyolojisi şu anda tam olarak bilinmemektedir; ancak fizyolojisini açıklayan birçok tetikleyici etken ve bunu tedavi etmek için birçok yöntem bulunmaktadır. Patogenez mekanizmalarıyla ilgili olarak bazı hipotezler mevcuttur: Astrositlerin ve mikrogliaların pro-inflamatuar sitokinleri serbest bırakmak için aktivasyonu, tau proteininin birikmesi, COVID-19 virüsünün girişi ile otoimmün reaksiyonunun tetiklenmesi vb. Şu anda beyin bulanıklığını tespit etmek için özel bir test veya tedavi etmek için herhangi bir özel bilişsel rehabilitasyon yöntemi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, sağlıklı yaşam tarzı, semptomların bir dereceye kadar azaltılmasına yardımcı olabilir. Semptom bazlı klinik yönetim beyin bulanıklığının etkilerini en aza indirmek için hatta geri çevirmek için oldukça uygun bir yaklaşımdır (1).

Beyin bulanıklığı zihinsel yorgunluğa benzer bilişsel bir şikâyet olarak değerlendirilse de fizyolojik ve psikolojik tanımlayıcıları da vardır. Beyin bulanıklığı kendini farklı belirtilerle gösterebilir. Bunlardan bazıları; düşünce bulanıklığı, kafa karışıklığı, zihinsel keskinliğin azalması gibi durumlardır (2).

Beyin bulanıklığına yol açtığı düşünülen birçok farklı etken bulunmaktadır; B12 vitamini eksikliği ve demir eksikliği, COVID-19 hastalığı, Hepatit C, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı, siroz, depresyon, anksiyete, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus, postüral ortastatik taşikardi sendromu (POTS), romatoid artrit, nörosarkoidoz, çölyak hastalığı, alerjiler, artan stres, değişen hormon seviyeleri, yorgunluk, uyku hapları, kemoterapi, dehidrasyon, menopoz vb (2).

COVID-19 salgını, yalnızca kardiyopulmoner sistemi etkilemekle kalmayıp aynı zamanda psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilen uzun süreli bir sistemik enfeksiyona sebep olmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bilişsel işlevleri kontrol eden hipokampus, temporal lob ve talamustaki kılcallarda trombotik ve inflamatuar bir kaskadla birleştiği gösterilmiştir. Kılcal damarlar tarafından beslenen sinir hücrelerinde iskemi ve hipoksi hasarı oluşur, bu da vasküler kognitif bozukluğun oluşmasını teşvik edebilir (3).

Beyin bulanıklığı, hipotiroidizmli hastalarda önemli bir teşhis ve tedavi sorununu temsil eder. Hipotiroidizm yavaş ilerleyebilir, bu nedenle ilk başta fark edilmeyebilir ve belki de beyin bulanıklığı dalgınlıkla karıştırılabilir. Zamanla, kalıcı beyin bulanıklığı günlük aktiviteleri bozabilir. Hipotiroidi hastalarında beyin bulanıklığı şikâyetlerinin bulunması hormon tedavisine rağmen hipotiroidinin devam ettiğinin göstergesi olabilir (4).

Miyaljik Ensefalomiyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu (ME/CFS), kalıcı fiziksel ve zihinsel yorgunlukla karakterizedir. Kronik yorgunluk sendromu olan hastalar sıklıkla hafıza, dikkat eksikliği, bölünmüş dikkat, kelime bulma ve muhakeme güçlükleri yaşarlar. Bazı çalışmalar bu şikâyetlerin hastaların yaklaşık %40-50'sinde mevcut olduğunu ileri sürmektedir. Bu konsantre olamama ve düşünce yavaşlığı, beyin bulanıklığı ve 'düşünme/odaklanma güçlüğü' olarak tanımlanıyor (5).

Bu araştırmamızda; 18 yaş ve üstü hastalarda beyin sisi semptom ve bulgularının belirlenmesi, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik hastalıklar ile ilişkili olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlandığı şekliyle “beyin sisi” veya “beyin bulanıklığı”, COVID-19 sonrası hastalarda entelektüel işlevlerle ilgili yaygın görülen şikâyetler için kullanılan bir bulgudur. Kafa karışıklığı, kısa süreli hafıza kaybı, baş dönmesi ve konsantre olamama gibi bilişsel işlev bozukluklarının birleşimini açıklamak için kullanılan kapsayıcı bir terimdir (3). Beyin bulanıklığı, bir tanı olmamasına ve ölçülebilir bir metodu bulunmamasına rağmen hastaların algılanan semptomlarının (hafıza ve dikkat eksikliği, dil bozuklukları vs.) toplanması bilim camiasında büyük ilgi görmüştür (6). Beyin bulanıklığı kendi başına bir tıbbi tanı olmasa da, hem fiziksel hem de zihinsel hastalıklar gibi faktörlerle olası bir ilişki içinde bulunan önceki sorunların bir belirtisi olabilir(stres, diyet, uyku eksikliği vb). Yorgunlukla ortaya çıkan kronik yorgunluk sendromu, depresyon, postüral ortostatik taşikardi sendromu ve multipl skleroz gibi inflamatuar durumlar da bilişsel bozukluklarla ilişkilidir. Uzamış COVID'de olduğu gibi yorgunluk ve bilinç bulanıklığı burada da baskın semptomlardandır. Ancak beyin bulanıklığının klinik bağlantıları, diğer zihinsel, bilişsel ve fiziksel semptomlarla olan ilişkiler açısından henüz kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır (7).

Beyin sisi; bulanıklık yaşanılan anlar, odaklanma ve mental keskinlikte azalma, düşünmede ve çoklu görev yapabilmede zorlanma, konsantre olmakta ve konuşmada güçlük gibi durumlarla karşımıza çıkan bir bulgudur. Kişinin normalden daha az uyanık ve daha az tetikte olduğu, değişmiş bir bilinç durumudur (2). Zihinsel yorgunluk ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır; ancak yürütücü dikkat, sürekli dikkat, hedefe yönelik dikkat, dönüşümlü dikkat, bölünmüş dikkat, planlama ve yenilik işleme gibi yürütücü işlevlerdeki düşüşler zihinsel yorgunlukta oldukça yaygın görülen durumlardır (8).

Beyin sisi olan kişiler, bu durumu düşüncelerine ve anılarına ulaşmaya çalıştıkları zaman karşılaştıkları yoğun bir sis olarak tanımlarlar. Beyin bulanıklığı olan kişiler normalden daha yavaş ve daha az verimle çalışırlar. Günlük hayatlarında hayal kırıklığı, yetersizlik, okul ve iş sorunları, kazalar, ilişkilerinde mutsuzluk, yalnızlık, düşük özgüven ve çeşitli psikososyal sorunlar yaşarlar (2). Beyin sisinin birçok kronik hastalıkla bağlantısı var gibi görünmektedir. Ancak SARS-CoV 2

salgınından sonra daha çok görülmüş ve hakkında çalışmalar, araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.

Bilimsel literatürde beyin bulanıklığı, merkezi sinir sistemini etkileyen bozukluklarla (örneğin, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji vs.) veya kemoterapi gibi bağışıklık sistemini etkileyen tedavilerle de ilişkilendirilmiştir. Kemoterapi almış veya almakta olan hastaların %50'sinden fazlasında, uzamış COVID sendromu için anlatılanlara benzer semptomlar, özellikle de "kemofog" veya "kemobeyin" olarak adlandırılan ve farklı nörogörüntüleme bulgularıyla ilişkilendirilen kognitif bozukluklar gelişmektedir. Doksorubisin, metotreksat, lenalidomid, rituksimab ve trastuzamab başta olmak üzere bir dizi ilacın "kemobeyin" ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (9).

Beyin bulanıklığının mekanizması nöroinflamasyondan gri madde kaybına, mikrovasküler hasara, beyin sapı fonksiyon bozukluğuna, hafif bir ensefalopati durumuna, algı sistemlerindeki bozulmaya ve psikiyatrik bozukluklara kadar değişebilir (10).

Yorgunluğun beyin bulanıklığıyla ilişkili ana semptom olduğunun bulunması dikkat çekicidir(4). Bir çalışmada, bildirilen en önemli iki beyin bulanıklığı tetikleyicisi yorgunluk ve uyku eksikliği olarak belirlenmiştir. Beyin bulanıklığı semptomları gösteren bu hastalarda yaptıkları araştırmada, kişilerin uyku apnesi, insomnia ve huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozukluklarına yol açan hastalıklarının mevcut olduğu tespit edilmiştir (11). Bu da bize uyku kalitesinin de beyin sisine yol açmada önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

B12 vitamini sağlıklı bilişsel işlevlerde rol oynar. Özellikle odaklanma ve konsantrasyonun sağlanması açısından bu vitaminin temin edilmesi oldukça önemlidir. B12 ve folat eksikliğinin yaygın nedenleri arasında besinsel alımın düşük olması, ince bağırsaktan emilimin zayıf olması gibi durumlar yer almaktadır. Spesifik nedenler arasında; pernisiyöz anemi, terminal ileumu ilgilendiren hastalıklar, rezeksiyon ve metformin gibi yaygın kullanılan ilaçların yan etkileri yer alır. Yaşlı bireyler, herhangi bir yaşta olup yeterli besin takviyesi alamayan bireyler(vejetaryen veya vegan beslenen kişiler) B12 vitamini eksikliği riski altındadır. Tanınmaz ve tedavi edilmezse bu eksiklikler bilişsel bozulmalara yol açabilir. Bu durumun önlenebilir olması ise bize daha fazla sorumluluk

yüklemektedir. B12 Vitamini eksikliği bilişsel gerilemeyi hızlandırabilmekte ve uzun süre tedavi edilmezse geri dönüşü olmayan bozukluklara zemin hazırlayabilmektedir (12).

Uzun süreli fiziksel ve psikolojik stresin beynin yapısı üzerinde (özellikle hipokampus ve prefrontal korteks) olumsuz etkileri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Tükenmişlik gibi kronik stres sendromundan yakınan hastalar, ağırlıklı olarak hafıza ve dikkatle ilgili yaşadıkları problemlerle sağlık merkezlerine başvururlar. Bilişsel işleyişin sağlam olması günlük yaşamımızda kritik öneme sahip olduğundan, hafif eksiklikler bile hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Stres hormonlarına kronik olarak maruz kalmanın biliş üzerindeki etkilerini inceleyen bir araştırma, bildirimsel hafızada bozulmalar olduğunu, medial temporal lob ve prefrontal korteks ile sağlanan çalışma belleğinin bazı açılardan etkilendiğini göstermiştir (13).

Bir araştırmada, hava kirleticilerine uzun süreli maruz kalındığında periferik sinyallerin, mikrogliaları bir şekilde kronik inflamasyonu ve oksidatif stresi tetikleyecek şekilde yeniden programlayabileceğinden bahsedilmektedir. Bu durum, hava kirleticilerinin nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalık riskini artırabileceğini gösteriyor. Kısa süreli maruz kalmalar, yalnızca ofis binalarında çalışan yetişkinlerin değil, aynı zamanda gelişme çağındaki çocukların da sağlıklı beyin fonksiyonlarını bozabilir. Trafiğe bağlı hava kirliliği seviyelerindeki artış, ilkokul çağındaki çocukların dikkat sürelerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (14).

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetteki glutenin tetiklediği, immün aracılı kronik bir enteropatidir. Gluten maruziyetinden sonra olumsuz gastrointestinal semptomlar yaygın olmakla birlikte, uyuşukluk ve baş ağrısı gibi ekstraintestinal semptomlar da sıklıkla rapor edilmektedir. Bu durum sıklıkla 'gluten kaynaklı nörobilişsel bozukluk' şeklinde bildirilmektedir. Yeni teşhis edilen çölyak hastaları üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, glutensiz bir diyetle mukozal iyileşmenin yanı sıra sözel akıcılığın, dikkatin ve motor fonksiyon testlerine dayanan bilişsel işlevlerin önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir; bu da glutene maruz kalmanın ve hastalık aktivitesinin bilişsel işlevi etkileyebileceğini düşündürmektedir (15). Dolaşımda yüksek seviyelerdeki proinflamatuar sitokinler, kan-beyin bariyeri epitel hücrelerine bağlanır ve lökositlerin beyine göçünü kolaylaştırır. Lökositler

beyindeki inflamasyonu, özellikle de sinir liflerinin inflamasyonunu teşvik eder ve bu da sinir iletim hızını, dolayısıyla işlem hızını azaltır (16). Yine intestinal sistemin etkilendiği irritabl bağırsak hastalığında sık kullanılan probiyotiklerin bağımsız bir şekilde erkek bireylerde beyin bulanıklığına yol açtığıyla alakalı bir çalışma da bulunmaktadır (17).

Migren, kortikal ve subkortikal yapı dahil beynin tümünü etkileyebilen nörolojik bir bozukluktur. Döngüsel olarak değişen bir yoğunluk ve sıklık göstermekle birlikte, çok sayıda kombinasyon halinde ortaya çıkan farklı semptomları içeren bir sendromdur. Çoğu hasta, auranın kortikal semptomlarından bağımsız, migren sendromunun bir parçası olarak bilişsel işlev bozukluğunu yaşamaktadır (18). Migrenin postdrom semptomlarından biri olan konsantrasyon güçlüğü beyin bulanıklığı komponenti olarak karşımıza çıkmaktadır. Kognitif fonksiyonları etkilemesi açısından araştırılması önem arz etmektedir (19).

Menopoz geçişlerinde kadınlarda birtakım hormonal ve duygusal değişimler meydana gelmektedir. Orta yaştaki kadınların doğal olarak deneyimlediğini bildiğimiz bu dönemde bilişsel işlevlerde de sıklıkla değişiklikler yaşanır ve bu değişikliklerin daha ciddi bir bilişsel bozukluğun ilk aşamalarını temsil edip etmediği bireyler açısından endişe konusu olmaktadır. Menopozdaki bilişsel şikâyetler arasında; kelimeleri ve sayıları hatırlamada zorluk, günlük yaşamda unutkanlıklar, konsantre olmakta zorluk (dalgınlık, düşünce akışını kaybetme, daha kolay dikkat dağılması) yer alır. Estradiol; vazomotor semptomlar, uyku ve ruh halindeki değişikliklerle karakterize olan bu dönemdeki semptomların tedavisinde ve kognitif fonksiyonların düzelmesinde faydalı olabilir (20).

Beyin sisinden muzdarip hastalarda en sık işlem hızında, özellikle de yürütme işlevlerinde bir bilişsel düşüş olmaktadır. Karmaşık görevler yerine getirilirken daha fazla zorluk yaşandığı tespit edilmiştir. Beyin bulanıklığının bilişsel bir zayıflamadan ziyade bir fonksiyon bozukluğu olduğu söylenebilir. Aksi takdirde geri dönüşü olmayan bir durum ile karşı karşıya kalırdık. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki, hastaların çoğunun semptomları altta yatan durum tedavi edildiğinde gerilemektedir. Hayat tarzı değişiklikleri, uykunun düzenlenmesi, diyet (akdeniz diyeti) ve egzersiz, bilişsel davranış terapileri gibi yaklaşımlarla hastaların tekrar eski rutinine dönmeleri mümkün gibi görünmektedir (21). Ancak beyin bulanıklığı semptomları olan

hastalarda bilişsel fonksiyon bozukluğu değil de başka kronik hastalıklara bağlı bir bilişsel zayıflama mevcutsa, uzun süre yeterli tedavi verilememişse ve geri dönüşümsüz bir hasar varsa hastanın kognitif yakınmaları devam edecektir. Bu nedenle mevcut semptomların geri dönüştürülebilir nedenlerden mi yoksa başka bir etiyolojiden mi kaynaklandığını iyi anlamamız, hastalara yaklaşımımızı belirlemek adına önem arz etmektedir.

2.1 COVID-19 ve Beyin Sisi

SARS-CoV-2'nin(Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2) yol açtığı COVID-19 hastalığı klinikte karşımıza öncelikle solunum semptomlarıyla çıksa da, sıklıkla çoklu sistem tutulumu ile karşılaşmaktayız. Binlerce hasta hastane yatışı gerektirmeyen hafif COVID-19 semptomlarına sahipken, büyük bir kısmı ise COVID-19 sonrası sekellerden muzdariptir (22). Pulmoner tutulum pnömoni, eforla nefes darlığı ile; kardiyak tutulum iskemi, aritmi, miyokardit ile; gastrointestinal tutulum anoreksi ve diyare bulguları ile; nörolojik tutulum baş ağrısı, baş dönmesi, anosmi ile karşımıza çıkabilmektedir. Semptomlardaki çeşitlilik, birden fazla organ sisteminin tutulumu ve olası mekanizmaların değişkenliği, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası sekellerin iyileşmesinde çok yönlü tedavi yaklaşımının önemli olabileceğini düşündürmektedir (23).

2.1.1 Patogenez

COVID-19'un sebep olduğu pnömoninin temelinde endotel hasarı yatmaktadır. Tip I ve tip II pnömositler ile alveoler makrofajların aktivasyonu enfeksiyonun başlamasına katkıda bulunurken, düzensiz endotel fonksiyonu akciğerde SARS-CoV-2'nin devam eden tahribatına katkıda bulunur. Bozulmuş endotelyal bariyer fonksiyonu, alveolar boşlukta protein ile sıvı birikmesine sebep olur ve kanın oksijenlenmesinin bozulmasına yol açar. IL-1 uyarımı, endotel bütünlüğünün koruyucusu olarak adlandırılan VE-cadherin'i azaltır. Bu durum, kılcal damar sızıntısı sonucu sitokin fırtınasına ve ilerlemiş COVID-19'un sebep olduğu yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosuna yol açar. Endotel disfonksiyonu aynı zamanda lökositlerin dokulara geçişi ile pnömoniye katkıda bulunur. SARS-CoV-2'nin yıkıcı etkileri akciğer parankiminin çok ötesine uzanıyor. Endotelyal trombotik/fibrinolitik dengedeki değişiklikler yalnızca pulmoner dolaşımda değil, serebral dolaşımın periferik venlerinde ve arterlerinde de tromboza

zemin hazırlayabilir. Bu da lokal kan akışı düzensizliğine yol açar ve sağlıklı, genç insanlarda bile gerçekleşebilecek ani felçlere sebep olabilir (24). Özetle SARS-CoV-2 ile ilk enfeksiyon, konakçıda bir bağışıklık reaksiyonunu tetikler. Bu bağışıklık reaksiyonu, tümü vücuda yayılan ve virüsle enfekte olmuş hücrelere saldıran T hücrelerinin, nötrofillerin, makrofajların ve Mast hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Bu geniş çaplı bağışıklık reaksiyonu, konakçının vücudunda birden fazla sistemi etkileyen bir inflamasyona yol açar (25). Yeni çalışmalarda gösterilmiş ki, SARS-CoV-2 virüsünün S proteini doğrudan lipopolisakkaritlere bağlanarak bulaşmayı ve inflamasyonu kolaylaştırmaktadır (26). COVID-19 beyne farklı şekillerde zarar verebilir (örn. ensefalit, serebrovasküler hastalıklar) ve buna bağlı olarak gelişen beyin bulanıklığı da 1 yıldan uzun sürebilir (27). Diğer nörolojik problemler arasında; serebrovasküler olaylar, demans, periferik sinir ve sinir kökleri hasarı ile pleksus bozuklukları yer almaktadır (28). SARS-COV2'nin proteomundaki nörotoksik amiloidojenik peptidler nörodejenerasyonu artırabilir. Çalışmalar, COVID-19 proteozomunun düşük konsantrasyonlarda bile sitotoksik olan bu amiloid protein üretiminin artışına yol açabileceğini göstermiştir. Bu amoiloid proteinleri, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklardaki gibi uzun vadeli bir bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir (29). Bilişsel işlev bozukluğunun ise ilginç bir şekilde, hastalığın şiddetine bağlı olmadığı tespit edilmiştir (30). Alzheimer tanısı olan bir hastada yapılan araştırmada, klinik ve bilişsel özellikler ile nörogörüntüleme ve BOS biyobelirteçlerinden elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, COVID-19'un, Alzheimer hastalığının pre-klinik evresinde bulunan bir hastada bilişsel semptomlar ortaya çıkarabileceğine ve sonrasında bu durumun Alzheimer hastalığına bağlı amnestik hafif bilişsel bozukluğa ilerleyebileceğinden söz edilmektedir (31). Hafif enfeksiyon bile beyinde yüksek CCL11 sitokini aracılığıyla belirgin inflamasyona sebep olur. Bu da daha fazla inflamatuar yanıta yol açarak mikroglia reaktivitesinin artmasına (öğrenme ve hafızadan sorumlu olan hipokampusta fazla sayıda bulunur) ve hipokampal fonksiyonların bozulmasına neden olabilir (32). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmaları uzamış COVID'li kişilerde beyindeki metabolik aktivitenin azaldığını göstermektedir (33). Sitokin aktivasyonunun, dopamin seviyelerini etkileyerek içsel motivasyonun

engellenmesiyle anhedoniye de sebep olduğu bilinmektedir (25). Yapılan çalışmalar inflamasyon ve depresyon arasında bir bağlantı olduğunu da gösteriyor (34).

2.1.2 Risk Faktörleri

Kadın cinsiyet ve ileri yaş, salgının etkisiyle anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi psikolojik semptomların gelişmesindeki risk faktörlerini oluşturuyor. Bunun dışında; yüksek inflamatuar belirteç düzeyleri (IL-6 ve TNF alfa), mevcut astım hastalığı ve başlangıçtaki hastalığın ciddiyeti, akut SARS-CoV2 sonrası sekel riskini artırmaktadır. Hipertansiyon, uyku apnesi, depresyon, anksiyete ve hafif travmatik beyin hasarı gibi durumlar da premorbid kognitif risk faktörlerini oluşturmaktadır (3). Uzamış COVID verileri analiz edildiğinde kadın cinsiyetin yaygınlığı doğrulanırken, genç bireylerden ziyade yaşlı bireylerin daha savunmasız olduğu görülmektedir. Ancak beyin sisiyle ilgili olarak demografik değişkenlerle ilgili hiçbir veri açıkça vurgulanmamıştır (10). Demansı olan yaşlı hastaların, COVID-19 ile enfekte olma riski daha yüksektir ve COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanabilecek ölüm riski de oldukça yüksektir. Bu hastaların enfeksiyondan kurtulması veya kendilerini enfeksiyondan koruması için daha uzun karantina süreleri gerekiyor. Uzun karantina süreleri de daha şiddetli nöropsikiyatrik semptomlara ve daha kötü davranış bozukluklarına katkıda bulunmaktadır (35). Bu yüzden yaş, kognitif değerlendirmelerde bizim için önemli bir risk faktörüdür. Akut COVID-19'da kullanılan lopinavir-ritonavir ve kortikosteroid gibi ilaçların, hastalığın akut veya akut sonrası evresinde ortaya çıkabilen ve sonrasında devam edebilen nörolojik yan etkilere sahip olduğunu unutmamak gerekir (3).

2.1.3 Seyir

COVID-19'dan kurtulanlarda ciddi yorgunluk ve nöropsikiyatrik semptomlar, özellikle de ‘beyin bulanıklığı’ olarak bilinen bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili birtakım durumlar gözlenmeye başlamıştır. Bu durum "uzamış COVID sendromu" olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalık için kullanılan diğer isimler arasında "kronik COVID sendromu", "post-COVID sendromu" yer almaktadır (9). Bu durum; semptomların 12 haftadan fazla sürmesi, akut fazdan sonra da devam eden veya gelişen, alternatif bir tanıyla açıklanamayan COVID-19 belirti ve semptomlarının mevcut olma hali olarak tanımlanabilir (28).

Uzamış COVID-19 sendromlu hastalarda yürütücü işlevlerde zorluklar (planlama, karar verme, çalışma belleği vb.), kompleks dikkatte bozulmalar (seçici, sürekli ve bölünmüş dikkatteki zorlukların yanı sıra işleme hızının azalması), uzun süreli hafıza bozuklukları (serbest veya ipuçlarıyla hatırlama), dil güçlükleri (kelime bulma ve akıcılık, söz dizimi, okuduğunu anlama ve yazma ile ilgili sorunlar) görülmektedir. Bu hastalar, önceki işlevselliklerini kaybetmeleri ve yeterince iyileşememeleri sebebiyle derin bir suçluluk ve utanç duygusu yaşadıklarını, kronik hastalıklarının 'görünmez' doğası nedeniyle sosyal çevrelerindeki diğer kişilerin kendilerini anlamadıklarını da belirtmişlerdir (25).

2.2 Hipotiroidi ve Beyin Sisi

Beyin sisi, hipotiroidizm hastalarının teşhisi ve tedavisi açısından oldukça önem arz etmektedir. Hipotiroidi hastalarındaki beyin bulanıklığı şikâyeti, tedaviye rağmen hipotiroidinin devam etmekte olduğunu gösteriyor olabilir.

Son yıllarda tiroid hormon replasman tedavisiyle ilgili memnuniyetsizliğini dile getiren hastaların sayısının arttığı görülmektedir. TSH ölçümüne ek olarak klinik değerlendirmenin de yapılması oldukça önemlidir. Birçok hekim, normal TSH seviyesine sahip olmalarına rağmen, hipotiroidizmi düşündüren kalıcı psikolojik semptomları olan hastalardan bahsetmektedir (36). Beyin sisi semptomlarını gösteren hastalardaki bu durum, yüksek TSH düzeyiyle aynı zamana denk gelen yetersiz tedaviden de kaynaklanabilir. Hipotiroidizm nedeniyle tedavi edilen ve hâlâ beyin bulanıklığı gibi hipotiroidi semptomları gösteren bir hastada doğru yaklaşım, tiroid fonksiyonlarının (TSH, serbest T4) değerlendirilmesi ve tedavinin tiroid fonksiyon anormalliğine göre ayarlanması şeklinde olacaktır (4).

2.2.1 Hipotiroidizm

Hipotiroidizm; primer gland yetersizliği, hipotalamus veya hipofiz bezi tarafından tiroid bezinin yetersiz uyarılması sonucu ortaya çıkabilir. Primer bez yetmezliği; konjenital anomaliler, otoimmün yıkım (Hashimoto hastalığı), iyot eksikliği ve tiroid bezinin infiltratif hastalıklarından kaynaklanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı hipotiroidizmin en sık görülen etiyolojisidir. Hipotiroidizmle ilişkili semptomlar sıklıkla spesifik değildir. Bunlar arasında kilo alımı, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, yaygın kas ağrıları ve adet düzensizlikleri sayılabilir. Hipotiroidizm için yüksek spesifikliğe sahip semptomlar arasında

kabızlık, soğuk intoleransı, kuru cilt, proksimal kas zayıflığı ve saçların incelmesi veya dökülmesi yer alır. Hipotiroidizm belirtileri yaş ve cinsiyete göre değişebilir. Bebekler ve çocuklarda daha sık uyuşukluk ve gelişme geriliği görülürken, kadınlarda adet düzensizlikleri ve infertilite görülebilir. Yaşlı hastalarda ise bilişsel gerileme tek belirti olabilir (37).

Hashimoto tiroiditi, tiroid hormonu ve bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiye yeni bakış açıları kazandırmaktadır. Tiroid hormonu; uyanıklık, biliş, ruh hali ve davranış gibi beyin fonksiyonları üzerinde kritik bir öneme sahiptir. Triiyodotironin (T3) reseptörleri, beyin boyunca oldukça geniş bir alana dağılmıştır. Bu reseptörler limbik sistemde yoğun olarak bulunmaktadır(hipokampus ve frontal loblar). Burası ruh halini ve yüksek bilişsel işlevleri kritik bir biçimde kontrol eden bölgedir (38).

2.2.2 Hipotiroidizmin Evreleri

Hipotiroidizmin klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanarak hipotiroidizmin çeşitli derecelerinin sınıflandırılması yapılmıştır (39).

Aşikâr Hipotiroidi: Bu hastalarda hipotiroidizmin iyi bilinen özellikleri yani enerji eksikliği, soğuğa tahammülsüzlük, akroparestezi (avuç içi ve ayak tabanında şiddetli yanma ve karıncalanma ile sıklıkla kol ve bacaklara yayılan ağrılar), kilo alma, kabızlık ve ses kısıklığı mevcuttur. Bu durum büyük derecede tiroid yetmezliğinden kaynaklanır.

Hafif Hipotiroidi: Hipotiroidizmi düşündüren, minör ancak spesifik olmayan semptomları olan bu grup hastalarda hafif tiroid yetmezliğine dair bulgular bulunmaktadır. Kimilerinde sadece yorgunluk kimilerinde ise izole semptomlar olarak ciltte kuruluk, kabızlık veya saç dökülmesi şikâyetleri mevcut olabilir. Tiroid fonksiyonuna ilişkin konvansiyonel testler şüpheli sonuçlar verebilse de serum TSH konsantrasyonunun yükseldiği görülmekte ve tiroid hormonu tedavisi sonrasında semptomlar düzelmektedir.

Subklinik Hipotiroidi: Bu hastalar genellikle asemptomatiktir ve genellikle insidental olarak tespit edilirler (tiroid-ilişkili oftalmopati veya vitiligo vs.). Konvansiyonel testler bu grupta anormal bir şey göstermeyebilir ancak serum TSH konsantrasyonu yüksek tespit edilir.

Tiroid Rahatsızlığı Olmayan Otoimmün Tiroid Hastalığı: Bu grup hastalar şu şekilde tespit edilebilirler; guatr gözlenmesi, aile öyküsünün

araştırılmasıyla antikorların saptanması, tiroid-ilişkili oftalmopatinin gözlemlenmesi. Bu hastaların tümü asemptomatiktir ve konvansiyonel testler ile serum TSH konsantrasyonu normal olarak gözlenir.

2.2.3 Tedavide Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Yüksek östrojen durumları (örn. hamilelik), oral kontraseptif kullanımı veya menopoz sonrası östrojen replasmanı gibi serum bağlayıcı proteinlerinde artışa neden olan durumlarda levotiroksin dozunun artırılması gerekir. Bunun tersine, androjenler, tiroid bağlayıcı proteinlerin düzeylerini azalttıkları için dozajın azaltılmasını gerektirir. Yaşlı hastaların serum protein düzeyleri daha düşüktür ve zamanla idame dozlarının azaltılması gerekebilir. Nefroz, protein kaybettiren enteropatiler ve siroz, tiroid hormonu dozunun azaltılmasını gerektiren diğer durumlar olarak bilinmektedir. Yeterli tiroid hormon replasmanı alan hastalarda TSH seviyesinin sürekli yükselmesinin en yaygın nedeni zayıf uyumdur. Replasman tedavisini düzenli olarak almayan hastaların TSH seviyeleri yüksek kalmaya devam edebilir (40). Bu nedenle hipotiroidi tedavisinin doğru bir biçimde yapılıp yapılmadığı özenli bir şekilde kontrol edilmeli ve hastanın kognitif bulgularının yetersiz tedaviye bağlı olup olmadığı kesin olarak tespit edilmelidir.

Hipotiroidili hastalarda kalıcı yorgunluk, uyku hali veya hafif bilişsel problemler (unutkanlık, kafa karışıklığı) mevcutsa, dozun günde 25 μg kadar veya gün aşırı olarak arttırılması gerekebilir (41). Sentetik levotiroksin (LT4) tedavinin temel dayanağıdır ve sağlam bir hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin olması koşuluyla genellikle her 4 ila 6 haftada bir doz ayarlaması yapılması önerilir. Tipik olarak günde 25-50 mcg'lık bir başlangıç dozu önerilir. Aç karna alınmalıdır ve başka ilaç veya takviyelerle kullanılmamalıdır. Yemekten 1 saat önce veya 4 saat sonra kullanılması gerekmektedir (42).

Yapılan bir çalışmada, hipotiroidizmi olan ve yeterince tedavi edilen büyük bir hasta grubunda, özellikle dikkat ve hafıza alanları ile ilgili olarak bilişsel bozulmaya ilişkin bazı kanıtlar elde edilmiştir (43). Hipotiroidizme bağlı beyin bulanıklığının, beyin için yeterli miktarda gerçekleşmesi gereken glukoz metabolizmasını engelleyen düşük tiroid hormonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu da hafıza, konsantrasyon ve yürütücü işlevlerde eksikliklere neden olmaktadır. Örneğin, bilişsel işlevsellik üzerine yapılan araştırmalarda, yapılan

testler referans testlerle karşılaştırıldıklarında hipotiroidili hastaların önemli ölçüde düşük sözel hafızaya ve karmaşık dikkate sahip oldukları görülmüştür. Tedavi uyumunun burada önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Levotiroksin ilaç rejimine uymayan hipotiroidizmli bireylerin daha büyük beyin bulanıklığı indekslerine (bilişsel başarısızlıklar ve hem ileriye dönük hem de geriye dönük hafıza sorunları) sahip olacağı öngörülmektedir. Bu nedenle hipotiroidizm tedavisi bilişsel işlev bozukluğunun iyileştirilmesi için gereklidir, ancak yine de bu her zaman beyin bulanıklığının tamamen çözülmesiyle sonuçlanmamaktadır (44).

2.3 Diyabet ve Beyin Sisi

Diyabet, yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilen kronik, metabolik bir hastalıktır ve zamanla kalp, kan damarları, gözler, böbrekler ve sinirlerde ciddi hasara yol açmaktadır. En yaygın olan tipi, genellikle yetişkinlerde görülen ve vücut insüline dirençli hale geldiğinde veya yeterli insülin üretemediğinde ortaya çıkan tip 2 diyabettir. Diyabetin hem vaka sayısı hem de prevalansı son birkaç on yılda istikrarlı bir şekilde artmaktadır (45). Yine geçen her günde artma potansiyeli ve değiştirilebilir doğası göz önüne alındığında, makrovasküler hastalıkların yaşa bağlı bilişsel bozulmadaki rolünü anlamak diyabette özellikle önemlidir. İnme, geçici iskemik atak (TIA) ve koroner kalp hastalığı prevalansı, diyabetik popülasyonda diyabetik olmayan popülasyona göre daha yüksektir (46). Diyabetli birçok hastada kronik inflamasyon mevcuttur ve insülin direncinin, inflamatuar sitokinlerin artan seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamatuar sitokinlerin yüksek seviyeleri, diyabetli hastalarda bilişin kötüleşmesine de yol açmaktadır (47). Çok yüksek kan glukoz konsantrasyonları, serebral kan akışındaki değişikliklere ve nöronlarda ozmotik değişikliklere neden olmaktadır. Bu da ruh hali değişiklikleri ve zayıf hafıza fonksiyonlarına yol açabilmektedir. Akut hipergliseminin düzeltilmesi bu nedenle büyük bir önem taşır. Kronik hiperglisemi beyinde serebral mikrovasküler hastalık gibi yapısal değişikliklere neden olabilir. Retinal mikrovasküler anormalliklerin varlığı ile bilişsel fonksiyonlar arasında güçlü bir ilişki olduğu da tespit edilmiştir (48). Diyabetin diğer bozukluklarla, özellikle de hipertansiyonla, fakat aynı zamanda dislipidemi ve apolipoprotein E genotipiyle de yakından etkileşim içerisinde olduğu görülmektedir. Glisemik kontrolün bu ilişkideki rolü oldukça önemlidir (49). Hipertansiyon ve tip 2 diyabetin serebrovasküler olay görülme riskini bağımsız

olarak artırdığını ve her ikisi bir arada olduğunda riskin katlanarak arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Hipertansiyon ve tip 2 diyabet sıklıkla birlikte ortaya çıksa da, yüksek tansiyonla oluşan inme riskinin bir kısmının öncelikle glukoz metabolizmasındaki teşhis edilmemiş bozukluklardan kaynaklanıyor olması mümkündür (50).

2.4 Hipertansiyon ve Beyin Sisi

Esansiyel hipertansiyon, bilinmeyen bir nedenden dolayı kan basıncında meydana gelen bir artış şeklinde tanımlanmaktadır. Bu artış; serebral, kardiyak ve renal olay riskini oldukça artırmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde yaşam boyu hipertansiyon hastası olma riski (kan basıncı >140/90 mm Hg) %90'ı aşmaktadır. Esansiyel hipertansiyon genellikle fazla kilolu olma, insülin direnci, diyabet ve hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte metabolik sendrom kriterleri içerisinde yer alır. Sol ventriküler hipertrofi, mikroalbuminüri ve bilişsel işlev bozukluğu gibi hedef organ hasarları hipertansif kardiyovasküler hastalık seyrinin erken dönemlerinde meydana gelirken; inme, kalp krizi, böbrek yetmezliği ve demans gibi olaylar genellikle uzun süreli kontrolsüz hipertansiyondan sonra meydana gelmektedir. Tüm antihipertansif ilaçlar kan basıncını düşürür ve bu düşüş, kardiyovasküler risk azalmasının en iyi belirleyicisidir. Ancak hedef organ hasarının azaltılması ve majör kardiyovasküler olayların önlenmesi açısından ilaçlar arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Hipertansif hastaların çoğunda kan basıncı kontrolü için iki veya daha fazla ilaca ve riskin azaltılması için eş zamanlı statin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Etkili ve güvenli antihipertansif ilaçların kullanılmasına rağmen, hipertansiyon ve ona eşlik eden risk faktörleri çoğu hastada kontrol edilememektedir (51). Hipertansiyon, beyindeki aterosklerotik değişiklikleri hızlandırarak büyük çaplı kan damarlarında aterom oluşumuna ve serebral damar sisteminin küçük damarlarında ateroskleroz ile kıvrım oluşumuna zemin hazırlar. Medial kalınlaşma ve intimal proliferasyonu içeren bu vasküler değişiklikler, lümen çapında azalmaya, akışa karşı direncin artmasına ve perfüzyonda azalmaya neden olur. Bu tür bir hipoperfüzyon, beynin farklı bölümlerinde serebral enfarktüslere neden olabilir, periventriküler ve derin beyaz maddede vasküler kognitif bozukluğa yol açan yaygın iskemik değişikliklere (lökoaraisosis) neden olabilir. Ayrıca nöronların ve sinapsların etkilenmesiyle Alzheimer hastalığının patogenezine katkıda bulunabilir.

Nöropatolojik çalışmalar, beyindeki aterosklerotik yükü hem Alzheimer hastalığındaki hem de vasküler bilişsel bozukluktaki patolojik değişikliklerle ilişkilendirmiştir (52). Hipertansiyonun Alzheimer hastalığıyla ve birtakım kognitif değişikliklerle ilişkisinin olması, aklımıza bu kronik hastalığa sahip olan hastaların yaşadığı mental sıkıntıların kontrolsüz tansiyona mı yoksa yetersiz ilaç tedavisine mi bağlı oluştuğu sorularını getirmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda kan basıncındaki büyük düşüşlerin de artan vasküler morbidite ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (53). Bu nedenle kan basıncı ayarlanırken dengenin iki taraflı sağlanması önem arz etmektedir. Hipertansiyon, hafif bilişsel bozulma özellikle de amnestik olmayan hafif bilişsel bozukluk görülme riskini artırır. Hipertansiyonun önlenmesi ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi bilişsel bozukluk riskinin azaltılmasında önemli bir etkiye sahip olabilir (54).

2.5 Psikiyatrik Hastalıklar ve Beyin Sisi

Kognitif fonksiyonların etkilenmesinde oldukça büyük bir paya sahip olmaları açısından psikiyatrik hastalıkların detaylı bir biçimde ele alınması önemlidir. Beyin sisine yol açtığı düşünülen en sık psikiyatrik bozukluklar; majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğudur. Ancak diğer psikiyatrik bozukluklar da kognitif etkilenmeyle doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olması sebebiyle araştırılmaya gerek duyulan faktörler olarak ilgi konusu olmaktadır. Majör depresyon; intiharlara sebep olmasının yanı sıra, kardiyovasküler hastalık, inme, otoimmün hastalık, diyabet ve kanser dahil olmak üzere önemli tıbbi bozukluklara da yol açması sebebiyle yaşam süresinde önemli bir azalma ile ilişkilidir. Majör depresyonlu hastalarda uyku, iştah, psikomotor aktivite, biliş ve ruh hali çeşitli derecelerde etkilenir (34). Depresyonun kognitif semptomlarının araştırılması, uzun bir süre boyunca duygudurum semptomlarından sonra ikincil önemde değerlendirilmekteydi. Kognitif bozukluklar ve anormallikler, temel bilişsel işlevleri etkileyen semptomlardan konsantrasyon sorunlarına; hafıza sorunları, işlevsiz tutumlar ve uyumsuz şemalara kadar uzanmaktadır. Her ne kadar depresyon öncelikli olarak duygulanımsal bir bozukluk olarak kabul edilse de, aynı zamanda bilişsel işlevlerde de çok belirgin ve klinik olarak anlamlı bir bozuklukla paralellik gösterdiğini görmekteyiz (55).

Majör depresif bozukluk; inflamatuar belirteçlerde, immün hücre sayılarında ve antikor titrelerinde anormallik içeren sistemik bir immün aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu hastalarda proinflamatuar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin arttığı gözlenmiştir. Beyinde mikroglia ve diğer santral sinir sistemi hücreleri tarafından üretilen sitokinler, nöroplastisitenin korunması gibi fonksiyonlarda önemli pozitif modülatörler olarak iş görmektedirler. Sitokinler, hücre fonksiyonlarını ve etkileşimlerini etkileyen küçük proteinlerdir ve proinflamatuar veya antiinflamatuar etkilere sahip olabilirler. Özel işlevler sağlayan birçok sitokin ailesi vardır. Ağırlıklı olarak santral sinir sistemindeki mikroglialar dahil bağışıklık hücreleri tarafından üretilen sitokinler aynı zamanda nöronlar ve astrositler tarafından da desteklenebilmektedir (34). İnterferon(IFN), kronik hepatit C hastalarının tedavisinde kullanılır. IFN, güçlü antiviral ve antiproliferatif etkileri olan bir sitokindir. IFN bazlı immünoterapinin birkaç haftadan sonra ortaya çıkabilen; majör depresyon, ifade edilen ve ifade edilmeyen üzüntü, sinirlilik, uykusuzluk, iştahsızlık, asteni, ilgi kaybı, kaygı, sosyal geri çekilme ve konsantrasyon eksikliği gibi olumsuz etkileri mevcuttur (56). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada periferik olarak uygulanan IFN- α 'nın, beyne erişme kapasitesine sahip olduğu görülmüş ve beyin omurilik sıvısı, IL-6 ve MCP-1'deki yükselmeler ile de merkezi sinir sisteminde bir inflamatuar tepki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6'daki artışlar aynı zamanda serotonin metaboliti 5-HIAA'daki azalmalarla da ilişkilendirilmiştir (57).

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), aşırı endişe ve kaygı ile karakterize olup, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ile ilişkili ciddi ve yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Obsesif kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğunu da içeren anksiyete bozukluklarının nöropsikolojik performansta düşüklük, dikkat ve hafızada zayıflama ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yaygın anksiyete bozukluğunun, özellikle seçici dikkatte ve çalışma belleğinde olmak üzere, kognitif bozulmayla ilişkili olduğu görülmektedir. Bu tür bozuklukların belirlenmesi anksiyete hastalarında ayırıcı tanı ve tedavi kararının belirlenmesinde faydalı olacaktır (58).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en yaygın nörogelişimsel bozukluklarından biri olup vakaların büyük bir kısmında

erişkinlikte de devam edebilmektedir. Dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterizedir. Kognitif bozuklukların eşlik etmesi ve günlük yaşam kalitesini etkilemesi sebebiyle hakkında çokça nöropsikolojik araştırmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler göstermektedir ki; DEHB'li yetişkinlerde dikkat, işlem hızı, hafıza ve yürütücü işlevlerin farklı yönleri de dahil olmak üzere birden fazla biliş alanında bozulmalar meydana gelmektedir. Ancak burada bir heterojenite mevcuttur, hastaların tümü aynı derece ve cinste kognitif bozulmaya sahip değildir. Bu nedenle hangi bilişsel bozuklukların DEHB için en karakteristik olduğunu tespit etmek güçleşmektedir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı alan ve kognitif semptomlar gösteren bireylere uygulanan uyarıcı ilaç tedavisinin, temel kognitif işlevlerde, yani işlem hızı ve tepki süresi değişkenliğinde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (59).

2.6 Böbrek Hastalıkları ve Beyin Sisi

Böbrek fonksiyonlarının ani kaybıyla birlikte gelişen üre, kreatinin artışı ve azotlu atık ürünlerinin atılamaması durumu akut böbrek yetmezliğinde en sık karşılaşılan durumlardır. Akut böbrek yetmezliği sonrası beynin etkilenmesine sebep olan potansiyel faktörler; azotlu son ürün tutulumu (üremik toksinler), ozmolalite bozukluğu ve inflamasyondur. Böbrekler; asit-baz ve su-elektrolit dengesini sağlamasının yanı sıra, serebral homeostazda da önemli rollere sahiptir (toksin ve ilaçların atılımı, nörotransmitter ve sitokin konsantrasyonlarının değiştirilmesi gibi). Akut böbrek hasarında proinflamatuar mediyatörlerin artması ve klerenslerinin azalması, hasarı takiben proinflamatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin birikmesiyle sonuçlanır, bu da sistemik inflamasyon yanıtına neden olur. Yapılan çoğu çalışma kronik böbrek hastalığı ile demans arasındaki ilişkiye odaklanmış olsa da, akut böbrek hasarı ile bilişsel aktivitenin azalması arasında da bir bağlantı olduğunu söylemek gerekir. Hatta glomerüler filtrasyon hız düzeyi ile bilişsel işlev arasında doğrudan bir ilişki de kurulmuştur (60).

Son dönem böbrek hastalığı ve kronik böbrek hastalığının erken evrelerindeki hastalarda bilişsel bozukluk gelişebileceğinden söz edilmektedir (61). Yaşlı bireylerde bilişsel işlevlerin düzeyi, yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisidir. Yapılan araştırmalar sonucu elde edilen veriler, kronik böbrek hastalığının tüm aşamalarındaki bireylerin demans ve bilişsel bozukluk gelişimi açısından daha

yüksek risk altında olabileceğini düşündürmektedir (62). Gösterilmiştir ki, son dönem böbrek hastalığında bilişsel bozulmanın aracıları olarak öne sürülen birçok faktör (anemi, inflamasyon gibi), kronik böbrek hastalığının erken evrelerindeki hastalarda da mevcut olabilir (63). Bu nedenle bu süreci her evrede iyi yönetmek gerekmektedir. Kronik böbrek hastalarında diyaliz süreci serebral iskemiyi indükleyerek bilişsel bozulmaya doğrudan katkıda bulunabilir. Diyaliz sırasında meydana gelen akut intravasküler hacim kaybı ve sıvı değişimleri serebral ödeme neden olur. Böylelikle intraserebral kan basıncında, kan akış hızında ve serebral perfüzyonda azalmalar meydana gelir (64). Buradan şunu söyleyebiliriz ki, sadece böbrek yetmezliği seyrinde değil aynı zamanda tedavisi sırasında da kognitif fonksiyonların etkilenebilmesi mümkündür.

2.7 Romatoid Artrit ve Beyin Sisi

Romatoid artrit; vücutta sıklıkla sinovyal membranı, kıkırdağı ve kemiği hedef alan kronik inflamatuar bir hastalıktır. Sitokinler romatoid artrit patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu inflamatuar hastalık sürecinde çok sayıda sitokin üretilmekte ve bu sitokinler sinoviyal dokularda fonksiyonel olarak etkisini göstermektedir. Sitokinler; otoimmüniteyi, kronik inflamasyonu ve doku tahribatını teşvik eden bir immünolojik süreci aktive eder. Sitokin sinyalleşme basamaklarının bilinmesi, birtakım inhibitörlerle sitokin yolaklarının hedeflenmesine yönelik fırsatlar sunabilir. Örneğin standart tedavide hedeflenen tümör nekroz faktörü (TNF) gibi (65). Orta yaşta eklem hastalıklarının, özellikle de romatoid artritin varlığı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha kötü bir bilişsel durumla ilişkili gibi görünmektedir. Romatoid artritin kronik inflamasyonla seyretmesi ve buna bağlı olarak inflamatuar mekanizmaların bilişsel bozukluk ve demans/alzheimer gibi patolojilerle bir ilişki içerisinde olması mümkün gibi görünmektedir (66). ESR ve CRP'deki artışlar romatoid artritte hastalık aktivitesinin göstergeleridir. Ağrı, hassasiyet ve şişmiş eklemlerle de birlikte olduğunda hastalığın ciddiyeti için önemli bir ölçütü temsil ederler ve tedavinin başarısı için bir gösterge olarak değerlendirilebilirler (67).

2.8 SLE ve Beyin Sisi

Sistemik lupus eritematozus (SLE, lupus); vücudun birçok bölümüne etki edebilen, kronik otoimmün hastalık olarak tanımlanmaktadır. Lupus, vücudun

enfeksiyon ve hastalıklardan korunmasında görevli olan bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması sonucu oluşmaktadır. Bu durum inflamasyona yol açarak bütün sistemleri etkilemekte; cilt, eklemler, kalp, akciğer, böbrekler, dolaşımdaki kan hücreleri ve beyin dokusu kalıcı olarak bu hastalıktan etkilenebilmektedir (68). Sistemik lupus eritematozus belirtileriyle ilişkilendirilen nöropsikiyatrik hastalık tablosu, lupus hastalarında hem klinik hem de biyolojik olarak açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu hastalarda tanımlanan duruma Nöropsikiyatrik SLE (NPSLE) adı verilmiştir. Nöropsikiyatrik SLE, geniş bir nörolojik ve psikiyatrik hastalık yelpazesini içeren çeşitli sendromları barındırmaktadır. Bilişsel bozukluk, lupus hastalarında yaşam kalitesini ve bireysel üretkenliği oldukça etkileyen merkezi NPSLE sendromlarından biridir. Kronik bağışıklık aktivasyonu, lupusta beyin sisi oluşum mekanizmasının temelini oluşturmaktadır. Bu kronik inflamasyon sürecinde olan hastaların serebrospinal sıvılarında tespit edilen IL-10, TNF-α, IL-6, IFN-γ, IL-4 ve IL-13 gibi bazı sitokin-kemokinlerin, NPSLE'de daha uzun hastalık süresi ve kötü sonuç ile doğru orantı gösterdiğinden söz edilmektedir. SLE'deki kronik inflamasyon aynı zamanda bağışıklık yaşlanmasının hızlanmasına da yol açmaktadır. Normalde bağışıklık sistemi yaşlanma sırasında sürekli ilerleyen, 'immün yaşlanma' adı verilen bazı dinamik süreçlerden geçer. Ancak otoimmün hastalıklarda görülen kronik immün aktivasyon, bu immün yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Bu süreçte hastalarda seviyeleri artan IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuar sitokinler, mikrogliaları da etkileyebilir, hafıza fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir. Mikroglialar; beyinde nörotrofik faktör sinyal yolağı aracılığıyla sinaps oluşumunu teşvik eden, öğrenme ve hafıza üzerinde önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip hücrelerdir. Mikroglia fonksiyonlarındaki bozulma, dikkat ve hafıza oluşumunu etkileyebilmektedir. Bu yüzden lupus hastalarında devam eden kronik inflamasyon süreci, kognitif fonksiyonları etkileyerek hastalarda beyin sisi bulgularına yol açıyor gibi görünmektedir (69). SLE'de hastaların en sık bildirdiği semptomlar arasında bilişsel bozukluk, yorgunluk ve depresyon gelmektedir. Yaşam kalitesi üzerinde zayıflatıcı etkilere sahip olması sebebiyle de tanınıp tedavi stratejileri geliştirilmelidir (70).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Etik İzni ve Tipi

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 16.01.2024 karar tarihi ve 11 numaralı karar onayı ile tanımlayıcı, kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır.

3.2 Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine ve 15.01.2024-15.04.2024 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3 Çalışma Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Çalışma evrenini Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine belirlenen tarih aralığında başvuran 18-65 yaş arası, gönüllü kadın ve erkek bireyler oluşturmaktadır. Çalışma evreni 422 kişiden oluşmaktadır. Örneklem büyüklüğü minimum 292 birey olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza 422 birey dahil edilmiştir.

3.4 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine ayaktan başvuran, gönüllü, bilinen psikiyatrik tanısı olmayan 18 yaş üstü bireyler dahil edilecektir.

3.5 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altı bireyler
2. Psikiyatrik tanı almış bireyler

3.6 Veri Toplama Araçları

Anket formu çalışmaya dahil edilen birey tarafından doldurulmuştur. Araştırmaya dahil edilen hastalara, çalışmanın amacı ve sebebi sözlü olarak açıklanmış, sözlü ve yazılı izinleri alınmıştır. Çalışmaya alınan bireylerin cinsiyet, yaş, medeni durum gibi sosyodemografik özellikleri; konuyla ilgili kronik hastalıkları, COVID-19 geçirme ve aşılanma durumu, sigara, alkol kullanımı ile ilgili soruların cevapları ve beyin sisi ölçeği sorularına verdikleri cevaplar ankete işlenmiştir. Anket ektedir. (EK3)

3.7 İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesinin yanı sıra Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım şartları sağlanmadığından dolayı iki ortalamanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Beyin sisi ölçeği toplam puanını etkileyen değişkenleri belirlemek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapılmıştır.

Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bulgular

Katılımcıların yaşları ortalaması 31,9±12,5 olup, %55,7'si kadın, %57,3'ü bekâr ve %94,5'i üniversite mezunudur. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

4.1.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Katılımcıların % 55,7'sini (n=235) kadın bireyler oluştururken, % 44,3'ünü (n=187) erkek bireyler oluşturmaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	**Sayı (n)** **AO±SS**	**Yüzde (%)** **Min-Maks**
Kadın	235	55,7
Erkek	187	44,3
Yaş	31,9±12,5	18-64

Katılımcıların % 57,3'ünü (n=242) bekâr bireyler oluştururken, % 42,7'sini (n=180) evli bireyler oluşturmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Katılımcıların Medeni Duruma Göre Dağılımı

Medeni Durum	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Bekâr	242	57,3
Evli	180	42,7
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 5,5'i (n=24) lisans altı (lise ve altı) öğrenim durumuna sahip iken, % 94,5'i (n=412) lisans ve lisansüstü (üniversite ve üzeri) öğrenim durumuna sahiptir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Katılımcıların Öğrenim Durumuna Göre Dağılımı

Öğrenim Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Lise ve altı	23	5,5
Üniversite ve üzeri	399	94,5
Toplam	**422**	**100**

4.1.2 Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özellikleri

Katılımcıların %28,9'u sigara içtiğini, %16,1'i alkol kullandığını, %21,8'i bir kronik hastalığı bulunduğunu, %18,0'ı düzenli olarak ilaç kullandığını, %50,0'ı COVID-19 hastalığını geçirdiğini, %88,4'ü COVID-19 nedeniyle aşı olduğunu ve %18,5'i daha önce psikiyatrik destek aldığını belirtmiştir.

Katılımcıların % 28,9'u (n=122) sigara içiyor iken, % 71,1'i (n=300) sigara içmemektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumuna Göre Dağılımı

Sigara Kullanma	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara İçiyor	122	28,9
Sigara İçmiyor	300	71,1
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 16,1'i (n=68) alkol tüketme alışkanlığına sahip iken, % 83,9'u (n=354) alkol tüketme alışkanlığına sahip değildir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Katılımcıların Alkol Tüketme Alışkanlığına Göre Dağılımı

Alkol Tüketme Alışkanlığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Alkol Tüketiyor	68	16,1
Alkol Tüketmiyor	354	83,9
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 21,8'i (n=92) bilinen bir kronik hastalığa sahip iken, % 78,2'si (n=330) bilinen herhangi bir kronik hastalığa sahip değildir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Katılımcıların Bilinen Kronik Hastalık Durumuna Göre Dağılımı

Bilinen Kronik Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	92	21,8
Yok	330	78,2
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 18'i (n=76) düzenli ilaç kullanım öyküsü mevcut iken, % 82'si (n=346) bilinen düzenli ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Katılımcıların Düzenli İlaç Kullanım Durumuna Göre Dağılımı

Düzenli İlaç Kullanımı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Düzenli İlaç Kullanıyor	76	18,0
Düzenli İlaç Kullanmıyor	346	82,0
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 50'si (n=211) COVID geçirme öyküsü mevcut iken, % 50'si (n=211) COVID geçirme öyküsü mevcut değildir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Katılımcıların COVID Geçirme Durumuna Göre Dağılımı

COVID Geçirme Öyküsü	Sayı (n)	Yüzde (%)
COVID Geçirmiş	211	50,0
COVID Geçirmemiş	211	50,0
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 88,4'ünün (n=373) COVID'e yönelik aşı olma öyküsü mevcut iken, % 11,6'sının (n=49) COVID'e yönelik aşı olma öyküsü mevcut değildir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Katılımcıların COVID'e Yönelik Aşı Olma Durumuna Göre Dağılımı

COVID'e Yönelik Aşı Olma Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
COVID Aşısı Olmuş	373	88,4
COVID Aşısı Olmamış	49	11,6
Toplam	**422**	**100**

Katılımcıların % 18,5'inin (n=78) daha önce psikiyatrik destek alma öyküsü mevcut iken, % 81,5'inin (n=344) daha önce psikiyatrik destek alma öyküsü mevcut değildir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Katılımcıların Daha Önce Psikiyatrik Destek Alma Durumuna Göre Dağılımı

Psikiyatrik Destek Alma Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Psikiyatrik Destek Almış	78	18,5
Psikiyatrik Destek Almamış	344	81,5
Toplam	**422**	**100**

4.1.3 Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Katılımcıların kronik hastalıklarına bakıldığında, %6,4'ünde hipertansiyon, %5,2'sinde tiroid ile ilişkili hastalıklar, %3,8'inde HT dışı kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları, %2,6'sında diyabet ve/veya hiperlipidemi, %2,6'sında böbrek ve/veya gastrointestinal sistem hastalıkları ve %5,5'inde diğer kronik hastalıklar (kas-iskelet hastalıkları, romatizmal hastalıklar, cilt hastalıkları, kanser gibi) bulunmaktadır. Katılımcılarda bulunan kronik hastalıkların dağılımı Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Kronik Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	27	6,4
Tiroid ile ilişkili hastalıklar	22	5,2
HT dışı kardiyovasküler ve solunum yolu hast.	16	3,8
Diyabet ve/veya hiperlipidemi	11	2,6
Böbrek ve/veya GIS hast.	11	2,6
Diğer hastalıklar*	23	5,5

*Kas-iskelet hast., Romatizmal hast., Cilt hast., Kanser

Katılımcıların Beyin Sisi Ölçeğinde yer alan önermelere verdikleri yanıtların dağılımı yüzde olarak Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Bu ölçekte yer alan 1-17. önermeler bilişsel semptomlar alt boyutunu, 18-25. önermeler fiziksel semptomlar alt boyutunu, 26-30. önermeler psikolojik semptomlar alt boyutunu oluşturmaktadır.

Tablo 4.12.Katılımcıların Beyin Sisi Ölçeğinde Yer Alan Önermelere Verdikleri Yanıtların Dağılımı

Beyin Sisi Ölçeği	Hiçbir zaman (%)	Bazen (%)	Kararsızım (%)	Sık sık (%)	Her zaman (%)
1. Günlük yaşamımda unutkanlık yaşıyorum.	6,6	66,1	2,4	19,2	5,7
2. Düşünce sürecimin yavaşladığını hissediyorum.	25,1	45,7	11,9	14,5	2,8
3. Konuşurken doğru kelimeleri bulmakta zorlanıyorum.	26,5	49,0	10,0	12,1	2,4
4. Başkalarının söylediklerini anlamakta zorlanıyorum.	48,3	37,2	10,0	3,1	1,4
5. Dikkatim kolayca dağılabiliyor.	17,8	44,6	13,0	17,3	7,3
6. Konsantre olmakta zorluk yaşıyorum.	18,0	47,4	11,6	16,6	6,4
7. Yeni beceriler öğrenirken zorlanıyorum.	31,5	42,4	18,2	5,5	2,4
8. Yaptığım bir sohbeti hatırlamakta zorlanıyorum.	27,7	48,1	10,2	10,2	3,8
9. Daha önce gördüğüm bir resmi hatırlamakta zorlanıyorum.	41,9	39,6	12,8	3,3	2,4
10. Daha önce hatırladığım yazıları okumakta zorlanıyorum.	21,6	52,6	14,4	8,1	3,3
11. Karar vermekte zorluk yaşıyorum.	19,6	44,8	12,8	15,9	6,9
12. Dikkatimi toplamakta zorluk yaşıyorum.	22,5	45,7	9,7	15,2	6,9
13. Planlama yapmakta zorluk yaşıyorum.	33,9	40,3	11,4	10,9	3,5
14. Eşyalarımı bulmakta zorlanıyorum.	36,0	44,3	8,3	8,8	2,6
15. Birden çok işi birlikte yaparken zorlanıyorum.	28,4	44,3	12,6	10,7	4,0
16. Bir işi yaparken beklenmedik hatalar yapıyorum.	30,6	48,6	11,6	7,3	1,9
17. Belirsizlik hissi yaşıyorum.	25,6	38,9	13,7	13,0	8,8
18. Son zamanlarda uyku isteğimde artış var.	17,3	38,9	15,2	22,5	6,1
19. Uykuya dalmakta zorluk çekiyorum.	29,4	39,1	7,8	17,5	6,2
20. Uykudan yorgun uyanıyorum.	10,9	42,9	10,4	25,6	10,2
21. Hareket etmek yorgunluğumu daha da artırıyor.	24,2	41,7	15,4	14,0	4,7
22. Kendimi sürekli yorgun hissediyorum.	16,1	40,5	11,9	24,2	7,3
23. Başladığım bir işi bitirmekte zorlanıyorum.	31,7	39,8	14,0	10,7	3,8
24. Günlük işlerde becerilerimin azaldığını düşünüyorum.	35,5	37,9	13,3	9,7	3,6
25. Enerjik olmadığımı düşünüyorum.	18,7	46,0	12,1	15,6	7,6
26. Hiç keyif almadan yapmam gerekenleri yapıyorum.	12,3	57,1	11,4	15,4	3,8
27. Kendimi çevremden kopuk hissediyorum.	31,7	39,3	13,3	11,4	4,3
28. İletişim kurmakta isteksizlik yaşıyorum.	29,1	41,7	10,4	14,5	4,3
29. Kendimi endişeli hissediyorum.	26,3	43,8	10,2	15,7	4,0
30. Duygularımı kontrol etmekte zorlanıyorum.	28,0	43,1	12,8	11,6	4,5

Katılımcıların Beyin Sisi Ölçeği ve alt boyutlarından aldıkları puanların dağılımı Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Bilişsel semptomlar alt boyutu 17 madde, fiziksel semptomlar alt boyutu 8 madde ve psikolojik semptomlar alt boyutu 5 maddeden oluşmaktadır.

Tablo 4.13.Katılımcıların Beyin Sisi Ölçeği ve Alt Boyutlarından Aldıkları Puanların Dağılımı

Ölçek	**AO±SS**	**Ortanca**	**Min.**	**Maks.**
Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puan	**68,1±22,1**	**64**	**30**	**150**
Bilişsel Semptomlar	37,3±13,1	35	17	85
Fiziksel Semptomlar	19,4±7,0	18	8	40
Psikolojik Semptomlar	11,3±4,5	10	5	25

4.2 Analitik Bulgular

4.2.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Kadınların beyin sisi ölçeği toplam puanı (71,3±22,3), erkeklere göre (64,0±21,3) daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise kadınların bilişsel semptomlar ve fiziksel semptomlar puanlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu (sırasıyla; p=0,001, p<0,001), ancak psikolojik semptomlar açısından kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p=0,095).

Tablo 4.14.Katılımcıların Cinsiyet Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Cinsiyet	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Kadın	39,0±13,1	20,7±7,1	11,7±4,6	71,3±22,3
Erkek	35,3±12,9	17,9±6,5	10,9±4,2	64,0±21,3
p değeri*	**0,001**	**<0,001**	0,095	**<0,001**

Yaş ile beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında negatif yönlü ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=-0,260, p<0,001). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise yaş ile bilişsel semptomlar arasında negatif yönlü ve

zayıf düzeyde bir ilişki olduğu (r=-0,254, p<0,001), fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar ile yaş arasında ise negatif yönlü ve çok zayıf düzeyde bir ilişki olduğu (sırasıyla; r=-0,230, p<0,001, r=-0,158, p=0,001) bulunmuştur.

Tablo 4.15.Yaş ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Yaş	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
r değeri	-0,254	-0,230	-0,158	-0,260
p değeri**	**<0,001**	**<0,001**	**0,001**	**<0,001**

Bekârların beyin sisi ölçeği toplam puanı (71,5±21,2), evlilere göre (63,4±22,6) daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise bekârların bilişsel semptom, fiziksel semptom ve psikolojik semptom puanlarının evlilere göre daha yüksek olduğu (sırasıyla; p<0,001, p<0,001 ve p=0,007) bulunmuştur.

Tablo 4.16.Katılımcıların Medeni Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Medeni Durum	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Bekâr	39,3±12,6	20,5±7,0	11,8±4,5	71,5±21,2
Evli	34,7±13,4	18,1±6,8	10,7±4,4	63,4±22,6
p değeri*	**<0,001**	**<0,001**	**0,007**	**<0,001**

Üniversite mezunu olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile lise ve altı mezunu olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,202). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise eğitim durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,334, p=0,231, p=0,248)

Tablo 4.17.Katılımcıların Öğrenim Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Öğrenim Düzeyi	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Lise ve altı	34,7±12,6	17,8±7,4	10,4±4,2	63,0±22,4
Üniversite	37,5±13,1	19,5±7,0	11,4±4,5	68,4±22,1
p değeri*	0,334	0,231	0,248	0,202

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre beyin sisi ölçeği toplam puanı ve ölçeğin alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomların toplam skorları Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18.Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puan Skorları

Sosyodemografik Özellik	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Toplam	**37,3±13,1**	**19,4±7,0**	**11,3±4,5**	**68,1±22,1**

*Mann Whitney U Testi, **Spearman Korelasyon Analizi

4.2.2 Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özellikleri

Sigara içenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı ile sigara içmeyenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,914). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise sigara içme durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,705, p=0,577, p=0,614).

Tablo 4.19.Katılımcıların Sigara Kullanma Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Sigara İçme	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	37,2±13,7	19,9±7,3	11,2±4,6	68,3±22,8
Yok	37,4±12,9	19,3±6,9	11,3±4,4	68,0±21,8
p değeri*	0,705	0,577	0,614	0,914

Alkol kullananların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile alkol kullanmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,453). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise alkol kullanma durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,445, p=0,272, p=0,708).

Tablo 4.20.Katılımcıların Alkol Tüketme Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Alkol Kullanma	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	37,9±12,4	20,3±7,1	11,7±4,9	69,8±22,3
Yok	37,2±13,2	19,3±7,0	11,2±4,4	67,7±22,1
p değeri*	0,445	0,272	0,708	0,453

Kronik hastalığı olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile kronik hastalığı olmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,860). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise kronik hastalık bulunma durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,891, p=0,733, p=0,510).

Tablo 4.21.Katılımcıların Bilinen Kronik Hastalık Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Kronik Hastalık	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	38,1±14,6	19,8±7,3	11,6±4,4	69,5±24,5
Yok	37,1±12,7	19,3±6,9	11,2±4,5	67,7±21,4
p değeri*	0,891	0,733	0,510	0,860

Düzenli ilaç kullananların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile düzenli ilaç kullanmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,385). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise düzenli ilaç kullanma durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,462, p=0,435, p=0,702).

Tablo 4.22.Katılımcıların Düzenli İlaç Kullanım Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Düzenli İlaç Kullanma	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	37,3±15,4	19,2±7,7	11,2±4,7	67,8±26,1
Yok	37,3±12,6	19,5±6,9	11,3±4,4	68,2±21,2
p değeri*	0,462	0,435	0,702	0,385

COVID-19 geçirenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı ile COVID-19 geçirmeyenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,884). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise COVID-19 geçirme durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,891, p=0,340, p=0,915).

Tablo 4.23.Katılımcıların COVID Geçirme Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

COVID-19 Geçirme	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	37,7±14,3	19,8±7,3	11,4±4,6	68,9±23,9
Yok	37,0±11,8	19,0±6,7	11,2±4,4	67,3±20,2
p değeri*	0,891	0,340	0,915	0,884

COVID-19 aşısı olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile COVID-19 aşısı olmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,378). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise COVID-19 aşısı olma durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla; p=0,679, p=0,220, p=0,256).

Tablo 4.24.Katılımcıların COVID'e Yönelik Aşı Olma Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

COVID-19 Aşısı Olma	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	37,2±12,9	19,3±6,9	11,2±4,4	67,6±21,8
Yok	38,7±14,3	20,8±7,7	12,0±4,7	71,4±24,1
p değeri*	0,679	0,220	0,256	0,378

Daha önce psikiyatrik destek alanların beyin sisi ölçeği toplam puanı (76,6±22,6), daha önce psikiyatrik destek almayanlara göre (66,1±21,6) daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise daha önce psikiyatrik destek alanların bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanlarının daha önce psikiyatrik destek almayanlara göre daha yüksek olduğu (sırasıyla; p=0,001, p=0,001, p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 4.25.Katılımcıların Daha Önce Psikiyatrik Destek Alma Durumu ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Daha Önce Psikiyatrik Destek Alma	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	41,7±13,7	21,9±7,6	13,0±4,8	76,6±22,6
Yok	36,3±12,8	18,9±6,8	10,9±4,3	66,1±21,6
p değeri*	**0,001**	**0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Katılımcıların sağlıkla ilgili özelliklerine göre beyin sisi ölçeği toplam puanı ve ölçeğin alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomların toplam skorları Tablo 4.26'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26.Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özelliklerine Göre Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı ve Alt Boyutlarının Skorları

	Bilişsel Semptomlar (AO±SS)	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Toplam	**37,3±13,1**	**19,4±7,0**	**11,3±4,5**	**68,1±22,1**

*Mann Whitney U Testi

4.2.3 Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Hipertansiyon hastalığı olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı (60,9±24,6), hipertansiyon hastalığı olmayanlara göre (68,6±21,9) daha düşük bulunmuştur (p=0,019). Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise, hipertansiyon hastalığı olanların bilişsel semptomlar ve fiziksel semptomlar puanları hipertansiyon hastalığı olmayanlara göre daha düşükken (sırasıyla; p=0,019, p=0,030), psikolojik semptomlar puanı açısından hipertansiyon hastalığı olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,473).

Tablo 4.27.Hipertansiyon ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Hipertansiyon	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	33,2±14,9	17,0±7,0	10,7±4,0	60,9±24,6
Yok	37,6±12,9	19,6±7,0	11,3±4,5	68,6±21,9
p değeri*	**0,019**	**0,030**	0,473	**0,019**

Tiroid ile ilişkili hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla; p=0,142, p=0,240, p=0,094, p=0,212).

Tablo 4.28.Tiroid ile İlişkili Hastalıklar ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Tiroid ile İlişkili Hast.	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	42,1±17,0	22,5±8,3	12,6±5,0	77,1±28,6
Yok	37,1±12,8	19,3±6,9	11,2±4,4	67,6±21,6
p değeri*	0,240	0,094	0,212	0,142

HT dışı kardiyovasküler ve solunum yolu hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla; p=0,757, p=0,843, p=0,706, p=0,750).

Tablo 4.29.HT dışı kardiyovasküler ve Solunum Yolu Hastalıkları ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

HT dışı kardiyovasküler ve Solunum Yolu Hast.	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	37,4±11,5	20,0±6,9	11,6±4,4	69,1±20,3
Yok	37,3±11,2	19,4±7,0	11,3±4,5	68,0±22,2
p değeri*	0,843	0,706	0,750	0,757

Diyabet ve/veya hiperlipidemi hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla; p=0,500, p=0,460, p=0,544, p=0,318).

Tablo 4.30.Diyabet ve/veya Hiperlipidemi ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Diyabet ve/veya Hiperlipidemi	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	42,6±18,0	21,5±8,8	12,6±5,0	76,6±30,6
Yok	37,2±12,9	19,4±7,0	11,3±4,5	67,9±21,8
p değeri*	0,460	0,544	0,318	0,500

Böbrek ve/veya gastrointestinal sistem hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla; p=0,837, p=0,795, p=0,998, p=0,269).

Tablo 4.31.Böbrek ve/veya Gastrointestinal Hastalıklar ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Böbrek ve/veya GIS Hast.	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	42,0±22,0	20,6±10,4	13,6±6,2	76,1±38,2
Yok	37,2±12,8	19,4±6,9	11,2±4,4	67,9±21,5
p değeri*	0,795	0,998	0,269	0,837

Diğer hastalıkları (Kas-iskelet hastalığı, romatizmal hastalık, cilt hastalıkları, kanser gibi) olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (sırasıyla; p=0,588, p=0,525, p=0,500, p=0,926).

Tablo 4.32.Diğer Hastalıklar ile Beyin Sisi Bulgularının Ortaya Çıkması Arasındaki İstatistiksel İlişki

Diğer Hast.	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Var	40,5±18,0	20,7±7,6	11,6±5,4	72,7±29,3
Yok	37,2±12,8	19,4±7,0	11,3±4,4	67,8±21,6
p değeri*	0,525	0,500	0,926	0,588

Katılımcıların mevcut kronik hastalıklarına göre beyin sisi ölçeği toplam puanı ve ölçeğin alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomların toplam skorları Tablo 4.33'de gösterilmiştir.

Tablo 4.33.Katılımcıların Mevcut Kronik Hastalıklarına Göre Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı ve Alt Boyutlarının Skorları

Kronik Hastalık	**Bilişsel Semptomlar (AO±SS)**	**Fiziksel Semptomlar (AO±SS)**	**Psikolojik Semptomlar (AO±SS)**	Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı (AO±SS)
Toplam	**37,3±13,1**	**19,4±7,0**	**11,3±4,5**	**68,1±22,1**

*Mann Whitney U Testi

İkili analizlerde beyin sisi ölçeği toplam puanı ile ilişkili olan cinsiyet, yaş, medeni durum, daha önce psikiyatrik destek alma ve hipertansiyon hastalığı bulunma durumu değişkenleri kullanılarak beyin sisi ölçeği toplam puanı değişkenini ön görmek amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bir regresyon modeli elde edilmiştir ($F(5,416)=9,259$, $p<0,001$). Beyin sisi ölçeği toplam puanındaki varyansın %8,9'unu bu bağımsız değişkenlerin açıkladığı bulunmuştur (Düzeltilmiş $R^2=0,089$). Bu modele göre, yaş beyin sisi ölçeği toplam puanını negatif yönde ve anlamlı olarak etkilemektedir. Yani yaş arttıkça beyin sisi ölçeği toplam puanı azalmaktadır ($\beta=-0,213$, $t(416)=-2,886$, $p=0,004$). Daha önce psikiyatrik tedavi alma durumu beyin sisi ölçeğini anlamlı olarak etkilemektedir. Yani daha önce psikiyatrik tedavi alanlarda beyin sisi ölçeği toplam puanı daha yüksektir ($\beta=0,176$, $t(416)=3,767$, $p<0,001$). Yine bu modele göre, cinsiyet, medeni durum ve hipertansiyon hastalığı bulunma durumunun beyin sisi ölçeği toplam puanına anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Bu regresyon modeline ilişkin veriler Tablo 4.34'de gösterilmiştir.

Tablo 4.34.Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanını Etkileyen Faktörleri Değerlendiren Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Modeli

Bağımsız Değişkenler	**Standardize Edilmiş β**	**t**	**p**	**Etki Büyüklüğü**
Cinsiyet	0,087	1,746	0,082	0,0072
Yaş	-0,213	-2,886	**0,004**	**0,0196**
Medeni Durum	0,015	0,207	0,836	0,0001
Psikiyatrik Destek Alma	0,176	3,767	**<0,001**	**0,0331**
Hipertansiyon Hast.	-0,039	-0,805	0,422	0,0015

Bağımlı Değişken*:* Beyin Sisi Ölçeği Toplam Puanı

5 TARTIŞMA

Katılımcıların mevcut kronik hastalıklarına göre beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutlarının skorları incelendiğinde bilişsel semptomların 37,3±13,1; fiziksel semptomların 19,4±7,0; psikolojik semptomların 11,3±4,5; beyin sisi ölçeği toplam puanının 68,1±22,1 ortalama değerinde olduğu görülmektedir. Beyin sisi bulguları gösteren hastaların daha çok bilişsel semptom göstermekte olduğu dikkati çekmektedir.

Katılımcıların yaşları ortalaması 31,9±12,5 olup yaş ile beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında negatif yönlü ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında yaş ile bilişsel semptomlar arasında negatif yönlü ve zayıf düzeyde, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar ile yaş arasında ise negatif yönlü ve çok zayıf düzeyde bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yani yaş arttıkça beyin sisi semptomları azalıyor gibi görünmektedir. Bu durum genç yaştaki bireylerin semptomatik farkındalıklarının yaşlı bireylere göre daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunun dışında, gençlerin yaşlı bireylere göre tanı-tedavi sürecini daha çok aksatması, hastalık ve genel durum takiplerinin yetersiz kalması olabilir. Ettleson ve ark. çalışmalarında 50 yaş ve üzerindeki kişiler 50 yaş altındakiler ile karşılaştırıldığında; 50 yaş ve üzeri bireyler beyin sisi ile ilişkili enerji, bilişsel ve ruh hali semptomlarını önemli ölçüde daha az sıklıkta göstermiştir (4). Azcue ve ark. çalışmalarında ise yaş açısından önemli bir fark bulunamadığı görülmektedir (5).

Kadınların beyin sisi ölçeği toplam puanı (71,3±22,3), erkeklere göre (64,0±21,3) daha yüksek bulunmuştur. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise kadınların bilişsel semptomlar ve fiziksel semptomlar puanlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu, ancak psikolojik semptomlar açısından kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Yani kadın bireyler beyin sisi bulgularını erkek bireylere göre daha sıklıkla göstermektedir. Bu durum kadınların günlük hayatta stres faktörüne daha çok maruz kalmasından, mevcut olan kronik hastalık takip ve tedavisini yeterli derecede yapamıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Orfei ve ark. yaptıkları çalışmada kadın cinsiyetin beyin sisi gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (10). Bu açıdan

kadınların psikolojik sıkıntılara erkeklere oranla daha fazla maruz kaldığı söylenebilir.

Bekârların beyin sisi ölçeği toplam puanı (71,5±21,2), evlilere göre (63,4±22,6) daha yüksek bulunmuştur. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise bekârların bilişsel semptom, fiziksel semptom ve psikolojik semptom puanlarının evlilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yani bekâr bireyler evli bireylere göre daha fazla beyin sisi semptomu göstermektedir. Bunun sebebi bekâr bireylerin evli bireylere göre karşılaşabilecekleri güçlüklerin fazla olması ve kolay aşılamaması, mevcut hastalıklarının takip ve tedavisini tek başlarına yürütemiyor olmaları olabilir.

Üniversite mezunu olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile lise ve lise öncesi öğrenim düzeyine sahip olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise eğitim durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum bize beyin sisinin eğitim düzeyi ile doğrudan bir bağlantısı olmadığı göstermektedir.

Sigara içen bireylerin beyin sisi ölçeği toplam puanı ile sigara içmeyenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise sigara içme durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Jennings ve ark. yaptığı çalışmada da sigara ve beyin sisi bulguları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (7). Maki ve Jaff'ın yaptığı araştırmada ise optimal biliş sağlığı elde edebilmek veya bu durumu koruyabilmek için sigaradan kaçınılmasından bahsettiği görülmektedir (20).

Alkol kullananların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile alkol kullanmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında da alkol kullanma durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Shokri-Kojori ve ark. yaptığı araştırmada akut alkol maruziyetinin bilişsel ve motor işlevleri bozduğu gösterilmiş (71). Ettleson ve ark. çalışmalarında da alkol tüketiminin azaltılmasıyla beyin sisi semptomlarını hafiflediğinden söz edilmektedir. Altta yatan herhangi bir kronik

hastalık olmasa dahi yaşam tarzı değişikliğinin bir parçası olarak alkol tüketiminin sınırlandırılması, tedavide etkin bir rol oynayabilmektedir (4). Literatürdeki araştırmalardan farklı çıkan sonuçlar bize, alkol tüketimi ve bu tüketimin kişide yol açtığı kognitif etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi açısından ileri araştırmalara ve daha fazla sayıda hasta üzerinde incelemeye ihtiyaç olabileceğini göstermektedir.

COVID-19 geçiren hastaların beyin sisi toplam puanı 68,9±23,9 gelmiştir. COVID-19 geçirenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı ile COVID-19 geçirmeyenlerin beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise COVID-19 geçirme durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

COVID-19 aşısı olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile COVID-19 aşısı olmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise COVID-19 aşısı olma durumu ile bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. COVID-19 için aşı olan hastaların beyin sisi toplam puanı 67,6±21,8 gelmiştir. Jennings ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19 geçirmiş olan 108 katılımcının %65,7'sinde beyin sisi semptomları görüldüğü tespit edilmiş. Bu katılımcıların COVID-19' a karşı tam bir şekilde aşılananların oranı %86,4 olarak bildirilmiş. Yani çoğunluk aşılanmış olsa da beyin sisi semptomları göstermektedir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi COVID-19 hastalığı mevcudiyeti veya aşılanma durumu ile beyin sisi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (7).

Araştırmamıza katılan 422 kişiden 92 sinin kronik hastalığı olduğu görülmektedir (%21,8). Kronik hastalığı bulunan hastaların beyin sisi ölçeği toplam puanı ile kronik hastalığı olmayanların beyin sisi ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında COVID-19 sendromu ve hipotiroidizm beyin sisi ile en sık beraberlik gösteren iki durumu oluşturmaktadır. Yaptığımız araştırmada da beyin sisi ile en sık beraberlik gösteren kronik hastalık tiroid ve ilişkili rahatsızlıklar olarak bulunmuştur. Beyin sisi toplam puanı ortalama değeri 77,1±28,6 gelmiştir. Tiroid hastalığı olan hastaların çoğunluğu hashimoto tiroiditi tanılıdır. Anlamlı bir fark çıkmamış olsa da hipotiroidisi olan

hastalar beyin sisi bulgularını daha sık gösteriyor gibi görünmektedir. Bu sırayı diyabet hastaları (76,6±30,6), böbrek ve/veya gastrointestinal sistem ilişkili hastalıkları olanlar (76,1±38,2) izlemektedir. En az puana sahip olanlar ise HT dışı kardiyovasküler ve solunum yolu hastalığı bulunan (69,1±20,3) ve hipertansiyonu olan (60,9±24,6) hastalardır. Genel olarak kronik hastalığı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlam çıkmamasının sebebi semptom şiddeti ölçüm yönteminin öznel değerlendirmeye bağlı olması olabilir.

Ettleson ve ark. çalışmalarında toplam 5635 kişi bulunmakta ve bunların 5282'si (%93,7) hipotiroidi tedavisine rağmen beyin sisi semptomları yaşadığını bildirmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada tiroid ile ilişkili hastalığı bulunan 22 hasta mevcut olup bunlar genelin %5,2 sini oluşturmaktadır. Hastalığı bulunan ile bulunmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu durum öznel değerlendirmenin ortaya çıkardığı farktan veya yeterli sayıda hastanın incelenip değerlendirilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

Knowles ve ark. toplamda 37 çölyak hastalığı olan yetişkinin katıldığı bir çalışmada vakaların %37,8'inin beyin sisi bulgularına sahip olduğunu göstermiştir (15). Elias ve ark. kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde genel performans ve belirli bilişsel işlevlerin olumsuz etkilendiğini göstermiştir (61). Yaptığımız çalışmada böbrek ve/veya gastrointestinal sistem hastalığı olan 11 hasta mevcuttur ve bunlar genelin %2,6'sını oluşturmaktadır. Böbrek ve/veya gastrointestinal sistem hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu durum öznel değerlendirmenin ortaya çıkardığı farktan veya mevcut hastalıkların beyin sisi bulgularına yol açmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaptığımız çalışmada diyabet ve/veya hiperlipidemi hastalığı olan 11 hasta mevcuttur ve bunlar genelin %2,6 sını oluşturmaktadır. Diyabet ve/veya hiperlipidemi hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Stoykovich ve Gibas'ın yapmış oldukları bir çalışmada; 15 yıldır insülin bağımlı tip

2 diyabet tanısıyla takip edilen, hafif Alzheimer bulgularının da eşlik ettiği 68 yaşındaki bir hastaya ketojenik diyet uygulanmıştır. Uygulanan tedavinin diyabetik APOE ε4 heterozigot taşıyıcılarında sistemik insülin duyarlılığını ve metabolik esnekliği geri kazandırmada güçlü bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiş ve hastaya ait HgA1c, açlık glukozu, açlık insülin ve kan lipit değerlerinin normale döndüğü tespit edilmiştir. Hücresel insülin duyarlılığında dikkate değer bir iyileşme elde edilmesinin yanı sıra bellek, kognitif durum ve sözel akıcılıkta da iyileşme olduğu gösterilmiştir (72). Yaptığımız araştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmaması mevcut olan hastalıkların beyin sisi bulgularına yol açmıyor olmasından veya hastaların kontrollü ve düzenli bir tedavi altında olup komplikasyon geliştirmemesinden kaynaklı olabilir.

Guo ve ark. yaptığı çalışmada sistolik basıncı 140 mmHg ve altında olan kişiler, sistolik basıncı 140 mmHg üzerinde olan kişilere göre daha sık demans tanısı almıştır. Benzer sonuçlar, diyastolik basıncı 75 mmHg ve altında olan deneklerde, diyastolik basıncı daha yüksek olan deneklerle karşılaştırıldığında da görülmüştür. Bu çalışma hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının, yaşlı insanlarda demans prevalansıyla ters orantılı olduğunu göstermektedir. Çalışmalarından çıkarılan sonuca göre düşük kan basıncı; demans sürecinin, özellikle Alzheimer hastalığının muhtemel bir komplikasyonu gibi düşünülse de, düşük kan basıncının demans geliştirmede bir risk faktörü olabilmesi de mümkün (73). Bizim yaptığımız çalışmada hipertansiyon hastalığı olanların beyin sisi ölçeği toplam puanı (60,9±24,6), hipertansiyon hastalığı olmayanlara göre (68,6±21,9) daha düşük bulunmuştur. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise, hipertansiyon hastalığı olanların bilişsel semptomlar ve fiziksel semptomlar puanları, hipertansiyon hastalığı olmayanlara göre daha düşükken, psikolojik semptomlar puanı açısından hipertansiyon hastalığı olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu sonuca göre hipertansiyonu olan hastalarda beyin sisi bulguları daha az gözlenmekte sonucu çıkıyor gibi görünse de, hastalık bazında daha ileri araştırmalara ve daha geniş kitlelerde yapılacak uygulamaya ihtiyaç vardır.

HT dışı kardiyovasküler hastalıklar ve solunum yolu hastalığı olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Postüral ortostatik taşikardi sendromu (POTS), ayakta duruş pozisyonunda ortostatik hipotansiyon olmadan ortostatik semptomların gelişmesi ve kalp hızında ani artışın bu duruma eşlik etmesi ile seyreden bir sendromdur (74). Ross ve ark. yaptığı bir çalışmada POTS'u olan 138 kişide yapılan bir araştırmada sorulan sorulara verilen yanıtlardan 132 kişinin beyin sisi bulguları yaşadığı tespit edilmiştir. Popülasyonun %88'ini kadın bireyler oluşturuyordu ve yaşları 14 ile 29 arasında değişiyordu. Bizim yaptığımız araştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmaması mevcut hastalıkların beyin sisi bulgularına yol açmıyor olmasından veya hastaların kontrollü ve düzenli bir tedavi altında olup komplikasyon geliştirmemesinden kaynaklı olabilir.

Diğer hastalıkları (Kas-iskelet hastalığı, romatizmal hastalık, cilt hastalıkları, kanser gibi) olanlarla olmayanlar arasında beyin sisi ölçeği toplam puanı ve alt boyutları olan bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu durum öznel değerlendirmenin ortaya çıkardığı farktan veya mevcut hastalıkların beyin sisi bulgularına yol açmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Daha önce psikiyatrik destek alanların beyin sisi ölçeği toplam puanı (76,6±22,6), daha önce psikiyatrik destek almayanlara göre (66,1±21,6) daha yüksek bulunmuştur. Ölçek alt boyutlarına bakıldığında ise daha önce psikiyatrik destek alanların bilişsel semptomlar, fiziksel semptomlar ve psikolojik semptomlar puanlarının daha önce psikiyatrik destek almayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmaya, sonucu yanıltma potansiyeli taşıması sebebiyle psikiyatrik tanısı olan bireyler dahil edilmemiştir. Ancak tanısı olmayan ama psikiyatrik destek almış bireylerde beyin sisi ölçeği puanının yüksek gelmesi, bize altta yatan bir patoloji olup olmadığını araştırmamız gerektirdiğini düşündürmektedir.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran %55,7'si kadın %57,3'ü erkek gönüllü olmak üzere 422 hasta katılmıştır. Yaş ortalaması 31,9'dur. Katılan bireylerin beyin sisi ölçeği toplam puanı 68,1±22,1 ortalama değerinde bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak, beyin sisi ile kronik hastalıkların çok sık birliktelik göstermediğini, ancak bir takım hastalıklarla daha sık görüldüğünü söylemek mümkün. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı mevcudiyeti veya COVID-19'a karşı aşılanma durumu ile beyin sisi puanı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu açıdan daha kesin sonuç için yapılacak ileri tetkiklere ve geniş örneklem kümelerine ihtiyaç var gibi görünmektedir. Yine beyin sisinin hangi kronik hastalıklarla daha sık ve kesin bir birliktelik gösterdiğini anlayabilmek için yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuçlarımıza göre yaş arttıkça beyin sisi semptomları azalmaktadır. Bu durum, genç yaştaki bireylerin semptomatik farkındalıklarının farklı olmasından veya öznel değerlendirmedeki değişkenliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda genç yaştaki hasta sayısı görece daha fazla olduğu için daha geniş bir popülasyonda, eşit yaş dağılımı gözetilecek şekilde yapılacak çalışmalar daha kesin bir sonuç elde etmemizi sağlayabilir. Hastaların mevcut kronik hastalıkları, bilinen rahatsızlıkların altta yatan ek patolojileri beyin sisi bulgularına yol açabilir. Bu nedenle detaylı öykü, takip ve tedavi büyük önem taşır. Beyin sisi geri dönüştürülebilir bir durumdur. Hastaların mevcut hastalıklarının uygun tanı ve tedavisi yapılabilirse beyin sisi bulguları düzeltilebilir. Yeterli tedavi verilmez ve mevcut patolojiler ilerlerse veya oluşacak nöroinflamasyonun önüne geçilemezse kalıcı hasarlar meydana gelebilir. Bu yüzden kronik hastalığı olan bireyler rutin kontrollerini aksatmamalı, takip ve tedavilerini düzenli bir şekilde yaptırmalıdırlar. Beyin sisi semptomları olan hastada mevcut semptomların geri dönüştürülebilir nedenlerden mi yoksa başka bir etiyolojiden mi kaynaklandığını iyi anlamamız, hastalara yaklaşımımızı belirlemek adına önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aghajani Mir M. Brain Fog: a Narrative Review of the Most Common Mysterious Cognitive Disorder in COVID-19. Mol Neurobiol [Internet]. 24 Ekim 2023 [a.yer 04 Mayıs 2024]; Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s12035-023-03715-y
2. Atik D, İnel Manav A. A Scale Development Study: Brain Fog Scale. Psychiatr Danub. 2023;35(1):73-9.
3. Nouraeinejad A. Brain fog as a Long-term Sequela of COVID-19. SN Compr Clin Med. 2023;5(1):9.
4. Ettleson MD, Raine A, Batistuzzo A, Batista SP, McAninch E, Teixeira MCTV, vd. Brain Fog in Hypothyroidism: Understanding the Patient's Perspective. Endocr Pract. Mart 2022;28(3):257-64.
5. Azcue N, Gómez-Esteban JC, Acera M, Tijero B, Fernandez T, Ayo-Mentxakatorre N, vd. Brain fog of post-COVID-19 condition and Chronic Fatigue Syndrome, same medical disorder? J Transl Med. 06 Aralık 2022;20:569.
6. Sia A li-Shan, Neo JE, Tan BJW, Tan EK. "Brain fog" and COVID-19. The American Journal of the Medical Sciences. 01 Mayıs 2023;365(5):472-4.
7. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Duggan E, Romero-Ortuño R. Comprehensive Clinical Characterisation of Brain Fog in Adults Reporting Long COVID Symptoms. Journal of Clinical Medicine. Ocak 2022;11(12):3440.
8. Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y. Neural mechanisms of mental fatigue. Reviews in the Neurosciences [Internet]. 13 Ocak 2014 [a.yer 05 Mayıs 2024];0(0). Erişim adresi: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2014-0028/html
9. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. Biofactors. 2021;47(2):232-41.
10. Orfei MD, Porcari DE, D'Arcangelo S, Maggi F, Russignaga D, Ricciardi E. A New Look on Long-COVID Effects: The Functional Brain Fog Syndrome. Journal of Clinical Medicine. Ocak 2022;11(19):5529.

11. Ross AJ, Medow MS, Rowe PC, Stewart JM. What is brain fog? An evaluation of the symptom in postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. Aralık 2013;23(6):305-11.

12. Nalder L, Zheng B, Chiandet G, Middleton LT, de Jager CA. Vitamin B12 and Folate Status in Cognitively Healthy Older Adults and Associations with Cognitive Performance. The Journal of nutrition, health and aging. 01 Mart 2021;25(3):287-94.

13. Öhman L, Nordin S, Bergdahl J, Slunga Birgander L, Stigsdotter Neely A. Cognitive function in outpatients with perceived chronic stress. Scand J Work Environ Health. Haziran 2007;33(3):223-32.

14. Schmidt S. Brain Fog: Does Air Pollution Make Us Less Productive? Environ Health Perspect. 14 Mayıs 2019;127(5):052001.

15. Knowles SR, Apputhurai P, Tye-Din JA. Development and validation of a brain fog scale for coeliac disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2024;59(10):1260-70.

16. Yelland GW. Gluten-induced cognitive impairment ("brain fog") in coeliac disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017;32(S1):90-3.

17. Dadlani A, Gala K, Rai J, Rai S, Dryden G. Brain fog in patients with inflammatory bowel disease, and association with use of probiotics. Inflammatory Bowel Diseases. 01 Şubat 2022;28(Supplement_1):S66-7.

18. Gil-Gouveia R, Martins IP. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. Curr Pain Headache Rep. Kasım 2019;23(11):84.

19. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome. Neurology. 19 Temmuz 2016;87(3):309-13.

20. Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition. Climacteric. 02 Kasım 2022;25(6):570-8.

21. Sukel K. Lifting the fog. New Sci. 11 Haziran 2022;254(3390):38-41.

22. Taribagil P, Creer D, Tahir H. 'Long COVID' syndrome. BMJ Case Rep. Nisan 2021;14(4):e241485.

23. Krishnan K, Lin Y, Prewitt KRM, Potter DA. Multidisciplinary Approach to Brain Fog and Related Persisting Symptoms Post COVID-19. J Health Serv Psychol. 2022;48(1):31-8.

24. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 21 Ağustos 2020;41(32):3038-44.

25. Kavanagh E. Long Covid brain fog: a neuroinflammation phenomenon? Oxford Open Immunology. 01 Ocak 2022;3(1):iqac007.

26. Sfera A, Rahman L, Zapata-Martín del Campo CM, Kozlakidis Z. Long COVID as a Tauopathy: Of "Brain Fog" and "Fusogen Storms". International Journal of Molecular Sciences. Ocak 2023;24(16):12648.

27. Asadi-Pooya AA, Shahisavandi M, Nemati H, Karimi A, Jafari A, Nasiri S, vd. Long-Lasting COVID-Associated Brain Fog: A Follow-Up Study. European Neurology. 11 Temmuz 2023;86(3):166-70.

28. Callan C, Ladds E, Husain L, Pattinson K, Greenhalgh T. 'I can't cope with multiple inputs': a qualitative study of the lived experience of 'brain fog' after COVID-19. BMJ Open. Şubat 2022;12(2):e056366.

29. Charnley M, Islam S, Bindra GK, Engwirda J, Ratcliffe J, Zhou J, vd. Neurotoxic amyloidogenic peptides in the proteome of SARS-COV2: potential implications for neurological symptoms in COVID-19. Nat Commun. 13 Haziran 2022;13:3387.

30. Debowska A, Boduszek D, Ochman M, Hrapkowicz T, Gaweda M, Pondel A, vd. Brain Fog Scale (BFS): Scale development and validation. Personality and Individual Differences. 01 Ocak 2024;216:112427.

31. Matias-Guiu JA, Delgado-Alonso C, Yus M, Polidura C, Gómez-Ruiz N, Valles-Salgado M, vd. "Brain Fog" by COVID-19 or Alzheimer's Disease? A Case Report. Front Psychol [Internet]. 04 Kasım 2021 [a.yer 05 Mayıs 2024];12. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.724022/full

32. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, vd. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. Cell. 07 Temmuz 2022;185(14):2452-2468.e16.

33. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. Science. 21 Ocak 2022;375(6578):267-9.

34. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Neuron. 22 Temmuz 2020;107(2):234-56.

35. Hardan L, Filtchev D, Kassem R, Bourgi R, Lukomska-Szymanska M, Tarhini H, vd. COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. Medicina. Kasım 2021;57(11):1159.

36. Saravanan P, Chau W -F., Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L -thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clinical Endocrinology. Kasım 2002;57(5):577-85.

37. Gaitonde D, Rowley K, Sweeney L. Hypothyroidism: an update. South African Family Practice. Eylül 2012;54(5):384-90.

38. Djurovic M, Pereira AM, Smit JWA, Vasovic O, Damjanovic S, Jemuovic Z, vd. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. Endocrine. Ekim 2018;62(1):136-43.

39. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of Hypothyroidism. BMJ. 17 Mart 1973;1(5854):657-62.

40. Hueston WJ. Treatment of Hypothyroidism. afp. 15 Kasım 2001;64(10):1717-25.

41. Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. BMJ. 28 Temmuz 2008;337(jul28 1):a801-a801.

42. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. Medical Clinics of North America. Mart 2012;96(2):203-21.

43. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, vd. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. eur j endocrinol. Aralık 2005;153(6):747-53.

44. Haskard-Zolnierek K, Wilson C, Pruin J, Deason R, Howard K. The Relationship Between Brain Fog and Medication Adherence for Individuals With Hypothyroidism. Clin Nurs Res. Mart 2022;31(3):445-52.

45. Diabetes [Internet]. [a.yer 08 Mayıs 2024]. Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/diabetes

46. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, Morling JR, Williamson RM, Nee LD, vd. Clinical and Subclinical Macrovascular Disease as Predictors of Cognitive Decline in Older Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. Eylül 2013;36(9):2779-86.

47. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. World J Diabetes. 15 Eylül 2016;7(17):412-22.

48. Strachan MWJ. R D Lawrence Lecture 2010^. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. Diabetic Medicine. 2011;28(2):141-7.

49. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diabetic Medicine. Şubat 1999;16(2):93-112.

50. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, vd. The Impact of History of Hypertension and Type 2 Diabetes at Baseline on the Incidence of Stroke and Stroke Mortality. Stroke. Aralık 2005;36(12):2538-43.

51. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. The Lancet. Ağustos 2007;370(9587):591-603.

52. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. J Hum Hypertens. Şubat 2009;23(2):86-96.

53. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. BMJ. 30 Mart 1996;312(7034):801-5.

54. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment. Archives of Neurology. 01 Aralık 2007;64(12):1734-40.

55. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. Ann Gen Psychiatry. 22 Eylül 2015;14:27.

56. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, vd. Increased Depressive Ratings in Patients With Hepatitis C Receiving Interferon-␣–Based Immunotherapy Are Related to Interferon-␣–Induced Changes in the Serotonergic System. J CLIN PSYCHOPHARMACOL. 2002;22(1).

57. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, vd. Activation of CNS Inflammatory Pathways by Interferon-alpha: Relationship to Monoamines and Depression. Biol Psychiatry. 15 Şubat 2009;65(4):296-303.

58. Yang Y, Zhang X, Zhu Y, Dai Y, Liu T, Wang Y. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. Neuropsychiatr Dis Treat. 03 Haziran 2015;11:1405-11.

59. Guo N, Fuermaier ABM, Koerts J, Mueller BW, Diers K, Mroß A, vd. Neuropsychological functioning of individuals at clinical evaluation of adult ADHD. J Neural Transm (Vienna). 2021;128(7):877-91.

60. Malek M. Brain consequences of acute kidney injury: Focusing on the hippocampus. Kidney Res Clin Pract. Aralık 2018;37(4):315-22.

61. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. Nephrol Dial Transplant. Ağustos 2009;24(8):2446-52.

62. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. *Review*: Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. Seminars in Dialysis. Ocak 2008;21(1):29-37.

63. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, vd. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment in the Elderly: The Health, Aging, and Body Composition Study. Journal of the American Society of Nephrology. Temmuz 2005;16(7):2127-33.

64. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, vd. Cognitive impairment in CME hemodialysis patients is common.

65. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. Haziran 2007;7(6):429-42.

66. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife Rheumatoid Arthritis Increases the Risk of Cognitive Impairment Two Decades Later: A Population-Based Study. JAD. 22 Ağustos 2012;31(3):669-76.

67. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, Larkin T, Harte SE, Harris RE, vd. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. Nat Commun. 08 Haziran 2018;9(1):2243.

68. Branch NSC and O. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. NIAMS; 2017 [a.yer 21 Mayıs 2024]. Systemic Lupus Erythematosus (Lupus). Erişim adresi: https://www.niams.nih.gov/health-topics/lupus

69. Kalim H, Pratama MZ, Mahardini E, Winoto ES, Krisna PA, Handono K. Accelerated immune aging was correlated with lupus-associated brain fog in reproductive-age systemic lupus erythematosus patients. Int J of Rheum Dis. Mayıs 2020;23(5):620-6.

70. Mackay M. Lupus brain fog: a biologic perspective on cognitive impairment, depression, and fatigue in systemic lupus erythematosus. Immunol Res. Aralık 2015;63(1-3):26-37.

71. Shokri-Kojori E, Tomasi D, Wiers CE, Wang GJ, Volkow ND. Alcohol affects brain functional connectivity and its coupling with behavior: greater effects in male heavy drinkers. Mol Psychiatry. Ağustos 2017;22(8):1185-95.

72. Stoykovich S, Gibas K. *APOE* ε4, the door to insulin-resistant dyslipidemia and brain fog? A case study. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 01 Aralık 2019;11:264-9.

73. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. BMJ. 30 Mart 1996;312(7034):805-8.

74. Sucu MM, Akçay M, Davutoğlu V. Postüral Ortostatik Taşikardi Sendromuna Güncel Bakış. Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci. 2009;21(2):267-74.